

Universidade do Porto
Faculdade de Medicina
Mestrado em Medicina Molecular

Tumores Oxifílicos da Tíreóide

João Alberto Capela Alves Rodrigues da Costa

Porto, 2004

**UNIVERSIDADE DO PORTO
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM MEDICINA MOLECULAR**

TUMORES OXIFÍLICOS DA TIREÓIDE

**JOÃO ALBERTO CAPELA ALVES RODRIGUES DA COSTA
PORTO, 2004**

**UNIVERSIDADE DO PORTO
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM MEDICINA MOLECULAR**

TUMORES OXIFÍLICOS DA TIREÓIDE

**Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Medicina Molecular
Realizada por João Alberto Capela Alves Rodrigues da Costa
Orientada pelo Professor Doutor Cardoso de Oliveira**

AGRADECIMENTOS

Os nossos agradecimentos a todos aqueles que directa ou indirectamente colaboraram na concretização deste trabalho, em especial

Ao Professor Doutor Sobrinho Simões, coordenador do Mestrado em Medicina Molecular e meu padrinho na imposição de insígnias da licenciatura em 1987, a minha admiração pelo investigador de renome firmado e o meu agradecimento pela forma decisiva como contribuiu como Professor para o meu interesse e formação na patologia cirúrgica.

Ao Professor Doutor Cardoso de Oliveira, meu Director de Serviço e Orientador de Tese o meu agradecimento pelo estímulo que sempre me transmitiu no sentido da minha valorização académica e pela orientação dada durante este trabalho.

À Professora Doutora Elsa Fonseca o meu obrigado pelo apoio neste trabalho na selecção e classificação dos tumores oxifílicos.

Ao Professor Doutor Valdemar Máximo o meu obrigado pelo apoio na preparação do trabalho na área da patogénese dos tumores oxifílicos.

Ao Professor Doutor Pinto de Sousa o meu obrigado pela colaboração no tratamento estatístico e interpretação dos dados deste trabalho.

Para a minha família, amigos e colegas que me apoiaram, orientaram e acompanharam ao longo da realização deste trabalho, vão os meus sinceros agradecimentos.

As palavras finais vão uma vez mais para a Teresa, por todo o apoio que incondicionalmente me tem dado, assim como para a Inês e para a Marta, por tudo o que tiveram de prescindir para eu poder efectuar as actividades descritas nesta Tese de Mestrado.

RESUMO

Os tumores oxifílicos da tireóide têm sido um dos assuntos mais controversos da cirurgia endócrina. São considerados variantes das neoplasias foliculares, mas vários autores têm apresentado evidência em como poderiam ser classificados separadamente. São definidos como nódulos capsulados constituídos, na sua maioria, por células oxifílicas.

As células oxifílicas estão descritas em vários órgãos, mas sobretudo nas glândulas endócrinas. A oxifilia resulta da agressão à célula folicular, por um factor ambiental ou por uma mutação, que origine um acúmulo compensador de mitocôndrias no citoplasmasma e pode ser classificada em primária ou secundária. Na oxifilia primária a transformação neoplásica é posterior à transformação oxifílica de modo que a maioria das células tumorais são oxifílicas. Na oxifilia secundária, pelo contrário, esta transformação acontece como reacção do tireócito a uma agressão crónica ou a uma mutação num tecido primariamente neoplásico. Os tumores com oxifilia primária podem ser benignos (adenomas foliculares oxifílicos) ou malignos (carcinomas foliculares oxifílicos, subdivididos em minimamente ou extensamente invasivos e carcinomas papilares oxifílicos). A oxifilia secundária surge na tireóide normal de idosos e em glândulas patológicas como na tireoidite linfocítica, no bócio multinodular e no carcinoma papilar.

Os adenomas não recorrem nem metastizam e os carcinomas foliculares oxifílicos com invasão mínima parecem ter uma evolução semelhante. Os carcinomas com invasão extensa têm mau prognóstico, elevada recorrência e mortalidade. Embora os carcinomas papilares oxifílicos sejam neoplasias com oxifilia primária, são considerados uma variante do carcinoma papilar.

A determinação pré ou per-operatória de malignidade não tem sido exequível e os critérios de prognóstico que possam ajudar na definição do tratamento não são consensuais e habitualmente só são passíveis de avaliação após a remoção cirúrgica do tumor.

Foi efectuado o estudo de 153 doentes com diagnóstico patológico final de lesão nodular oxifílica da tireóide, operados entre Janeiro de 1984 e Junho de 2003, nos Serviços de Cirurgia 3, 4 e B do Hospital de São João. Avaliaram-se 111 doentes com o diagnóstico histológico de tumor folicular oxifílico da tireóide (85 adenomas e 26 carcinomas) e foram comparados com outras lesões nodulares oxifílicas (20 carcinomas papilares e 22 bócios multinodulares).

Na série de 153 doentes registou-se 30,1% de malignidade entre todas as lesões nodulares oxifílicas e 23,4% entre as lesões foliculares oxifílicas. A idade média era de 48,3 anos, com a maioria dos doentes situados entre a 4ª e a 6ª década. Não se verificou diferença entre a idade média dos doentes do sexo feminino e do sexo masculino. Verificou-se um predomínio franco do sexo feminino no geral e em todos os grupos histológicos em particular, com maior frequência de malignidade nas idades mais avançadas e no sexo masculino.

A avaliação da história familiar permitiu-nos encontrar duas famílias que estão a ser estudadas no sentido de encontrar qualquer mutação responsável pelas neoplasias observadas.

Os doentes com bócio tiveram um período de duração de sintomas significativamente mais longo, mas não houve diferença entre os vários histotipos tumorais. Não tivemos qualquer caso de tumor folicular oxifílico com metástases ganglionares e apenas numa doente com carcinoma papilar havia também uma adenomegalia cervical palpável. Pelo contrário, tivemos vários tumores subclínicos e as

manifestações compressivas não foram também particularmente evidentes. Estes dados estarão certamente relacionados com o pequeno tamanho dos nódulos encontrado (28 mm em média). Treze por cento dos nódulos eram infra-centimétricos. Os carcinomas tiveram um tamanho ligeiramente superior aos adenomas e aos nódulos de bócio. Os carcinomas papilares oxifílicos foram significativamente mais pequenos, pelo que não confirmamos a agressividade relatada por outros.

A multinodularidade na ecografia foi mais frequente nos casos de carcinoma papilar e no bócio nodular. No carcinoma folicular foi mais observada do que nos adenomas, mas o exame anátomo-patológico não o confirmou.

A biopsia por agulha fina teve um papel decisivo na definição do tipo de tratamento, considerando que os diagnósticos de “tumor oxifílico e tumor folicular” são uma indicação operatória. O exame extemporâneo per-operatório não foi útil no diagnóstico de malignidade na grande maioria dos casos.

Cerca de 2/3 dos adenomas foram submetidos a lobectomia com istmectomia e cerca de 2/3 dos carcinomas (incluindo todos os foliculares extensamente invasivos) foram submetidos a tireoidectomia total (num ou 2 tempos), com reduzida morbilidade.

A tireoidite linfocítica e o bócio nodular foram encontrados frequentemente em associação a neoplasias oxifílicas, sobretudo o carcinoma papilar, o que pode levar a especulações sobre o seu papel na tumorigénese.

A comparação das características dos carcinomas oxifílicos com invasão mínima e extensa não evidenciou diferenças significativas de realce, no entanto só se registaram recidivas confirmadas em doentes com carcinoma oxifílico extensamente invasivo e com deficiente correlação com a classificação pelos sistemas de *score*. Três carcinomas recidivaram após tireoidectomia (duas totais e uma subtotal) e ablação com I^{131} . Duas das recorrências eram no local e foram resolvidas cirurgicamente e a outra foi a distância, tratada paliativamente com radioterapia, mas resultou na morte da doente. O número reduzido de tumores e o *follow-up* curto dos doentes da série provavelmente serão as razões para a ausência de diferenças entre os dois tipos de carcinoma.

Na série estudada, a maior probabilidade de um doente com um tumor oxifílico ter um carcinoma, verifica-se se for do sexo masculino, com mais de 50 anos e o nódulo tiver aparecimento rápido e for maior de 40 mm. No entanto, os critérios clínicos e patológicos estudados não parecem poder contribuir, com certeza, para o esclarecimento definitivo das questões do diagnóstico e do prognóstico pré ou per-operatório das neoplasias oxifílicas. Aguarda-se que as técnicas de medicina molecular actualmente em desenvolvimento possam ter enfim um papel clarificador, nomeadamente a avaliação na citologia de oncogenes e genes oncosuppressores e da galectina-3 ou ainda a análise de alterações cromossómicas.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
REVISÃO TEÓRICA	2
A) Abordagem histórica	2
B) Células Oxifílicas	2
C) Lesões oxifílicas da tireóide	3
a) Oxifilia primária	3
b) Oxifilia secundária	4
D) Tumores oxifílicos da tireóide	5
a) Definição	5
b) Epidemiologia	5
c) Factores de risco	5
d) Patogénese	6
e) Patologia	8
f) Forma de apresentação	9
g) Diagnóstico	10
h) Factores de prognóstico	13
i) Tratamento	15
j) Morbilidade e mortalidade operatórias	17
k) Seguimento	17
OBJECTIVOS	18
MATERIAL E MÉTODOS	19
RESULTADOS	20
DISCUSSÃO	33
COMENTÁRIOS FINAIS	41
BIBLIOGRAFIA	42

INTRODUÇÃO

Os tumores oxifílicos ou de Hürthle da tireóide têm sido, ao longo de várias décadas, um dos assuntos mais controversos da cirurgia endócrina, no que diz respeito à origem, designação, classificação, diagnóstico, definição de malignidade, tratamento, prognóstico e comportamento tumoral. A própria designação “Hürthle” homenageia o investigador errado. Os critérios clínicos e patológicos não têm contribuído para o esclarecimento definitivo das questões levantadas, aguardando-se que as técnicas de medicina molecular actualmente em desenvolvimento possam ter, enfim, um papel clarificador.

O presente trabalho foi efectuado no Serviço de Cirurgia B do Hospital de São João e tem como objectivo a avaliação de doentes com o diagnóstico histológico definitivo de tumor folicular oxifílico da tireóide (adenomas e carcinomas). As características encontradas foram comparadas com as de outras lesões nodulares oxifílicas da tireóide (carcinomas papilares e bócios multinodulares).

Foi realizada uma revisão teórica do tema para actualização dos conceitos envolvidos na definição das lesões oxifílicas da tireóide em geral e dos tumores oxifílicos em particular, e no seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. Efectuou-se, uma revisão casuística e elaborou-se uma base de dados informatizada dos doentes com o diagnóstico patológico final de lesão nodular oxifílica da tireóide, operados entre Janeiro de 1984 e Junho de 2003, nos Serviços de Cirurgia 3, 4 e B do Hospital de São João. Procedeu-se igualmente à comparação dos resultados obtidos com os dados referidos na literatura.

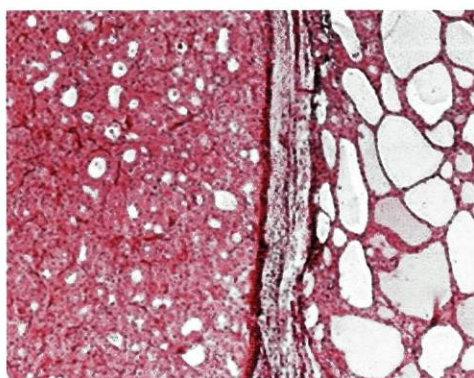


Figura 1: adenoma oxifílico

REVISÃO TEÓRICA

A) ABORDAGEM HISTÓRICA

Em 1894 Hürthle descreveu as células C no cão.¹

Em 1898 Azkanazy descreveu as células oxifílicas, numa tireóide humana com tireotoxicose.²

Em 1907 Langhans descreveu o primeiro tumor oxifílico.³

Em 1928 Ewing, por engano, aplicou o termo “Hürthle” para descrever os tumores oxifílicos.⁴

Em 1962 Hamperl propôs o termo “oncocíticas” para as células por causa do seu aspecto (do grego “onkoustai = inchar”) e “oncocitoma” para os tumores observados em vários órgãos: rim e glândulas salivares, suprarrenais, tireóide e paratireóides.⁵

Em 1988 a OMS renomeou os tumores tireoideus como “oxifílicos” e classificou-os como variantes de tumores foliculares.⁶ Desde então vários autores têm apresentado evidência em como poderiam ser classificados separadamente.^{38, 44, 47, 54-63}

B) CÉLULA OXIFÍLICA

Definição

Células oxifílicas também conhecidas por células de Hürthle, de Langhans, de Azkanazy, eosinofílicas ou oncocíticas, são células grandes, pleomórficas ou poligonais com núcleos hipercromáticos, nucléolos volumosos e citoplasma granular acidófilo, consequente a abundância de mitocôndrias.⁷⁻¹³

Localização

As células oxifílicas estão descritas em vários órgãos, mas sobretudo nas glândulas endócrinas (tireóide, paratireóide, hipófise e suprarrenal), nas glândulas salivares e nos parênquimas (rim, fígado, pâncreas).¹⁴⁻¹⁷ Surgem caracteristicamente em tecidos e tumores com baixo índice proliferativo e reduzido *turnover*.^{15, 18}

Morfológica e histoquímica

As células oxifílicas são indistinguíveis¹⁵ independentemente do órgão de sede (tireóide ou outro), da origem da célula tireoideia (folicular ou C), de existirem em tireóide normal de idosos ou em patologia tireoideia quer seja nodular ou não, ou ainda do tipo de neoplasia tireoideia (adenoma ou carcinoma).

As células tireoideias oxifílicas têm origem em células foliculares porque:

- Há células de transição entre as células foliculares e as oxifílicas na mesma tireóide.¹⁹
- Ambas produzem tireoglobulina mas não calcitonina na maioria das vezes.^{12, 20}
- Ambas têm receptores funcionantes de TSH²¹
- As células oxifílicas são muito frequentes na patologia inflamatória da tireóide⁷

Mas:

- Os carcinomas foliculares oxifílicos, parecem ser diferentes dos carcinomas foliculares comuns, porque são mais frequentemente multifocais e bilaterais^{7, 22-25}, têm menor capacidade de captar e metabolizar iodo^{7, 24-27} e metastizam mais.^{7, 24-26, 28-30}
- Alguns carcinomas medulares têm células oxifílicas^{15, 31}.

C) LESÕES OXIFÍLICAS DA TIREÓIDE

A tireóide pode ser sede de lesões com células oxifílicas quer sejam nodulares ou não. A oxifilia resulta da agressão à célula folicular, por um factor ambiental ou por uma mutação, que origine um acúmulo compensador de mitocôndrias no citoplasmasma.^{15, 32, 33} A abundância destes organelos tem quantidade e características morfológicas e funcionais variáveis^{12, 13, 32}, mas condiciona um aumento da quantidade do DNA mitocondrial.^{34, 18, 35} Por outro lado há evidência das mutações do DNA mitocondrial estarem envolvidas na progressão neoplásica.³⁵ A elevada taxa de replicação das mitocôndrias anormais pode causar a substituição de todo o genoma mitocondrial da célula pelo genoma aberrante, a que se segue a expansão clonal da célula neoplásica. Ou seja, há uma tendência para a progressão da heteroplasmia para a homoplasmia das mitocôndrias.¹⁵

A oxifilia pode ser classificada em primária ou secundária¹⁵. A oxifilia primária existe em tumores maioritariamente oxifílicos de início, enquanto a secundária é uma metaplasia da célula folicular consequente a uma agressão ou a uma mutação. A maioria das lesões oxifílicas são nodulares, não capsuladas, com oxifilia secundária.^{6, 15, 26, 33, 36-41}

a) Oxifilia primária

Causada por uma mutação somática no genoma nuclear ou mitocondrial e que posteriormente sofre uma transformação neoplásica, de modo que a maioria das células tumorais são oxifílicas.^{15, 33} O tecido peri-tumoral tem também alterações mitocondriais em menor quantidade.^{15, 17} Os tumores com oxifilia primária podem ser benignos (adenomas foliculares oxifílicos) ou malignos (carcinomas foliculares oxifílicos ou papilares oxifílicos).

Embora os carcinomas papilares oxifílicos sejam neoplasias com oxifilia primária, não são classificados em conjunto com os outros tumores oxifílicos (adenomas e carcinomas foliculares) porque são considerados uma variante do carcinoma papilar.⁶

Variante oxifílica de carcinoma papilar

Tumor maligno composto por células oxifílicas com aspecto nuclear de carcinoma papilar, com ou sem arquitectura papilar.^{8, 15, 33, 37, 42, 43} Associam-se muitas vezes a tireoidite linfocítica.^{33, 37} Estas características podem possibilitar o diagnóstico citológico através de punção biópsia por agulha fina.⁴² Alguns autores sugeriram que os rearranjos do *RET* podem identificar os carcinomas papilares oxifílicos quando a hiperplasia nuclear da metaplasia oxifílica obscurecesse as características nucleares.^{38, 44} Poderiam, igualmente, diagnosticar como malignos, tumores catalogados como adenomas oxifílicos que recidivaram como metástases ganglionares e, por outro lado, separá-los dos carcinomas oxifílicos que têm uma evolução mais agressiva.⁴¹ Os rearranjos do *RET* poderiam ter um papel na tumorigénese das tumores oxifílicas.⁴⁴

Em 1995 foi descrita uma variante “tipo tumor de Warthin”.⁴⁵ Posteriormente um estudo molecular da expressão da proteína do retinoblastoma (RB) e do factor de transcrição E2F-1 evidenciou que o carcinoma papilar oxifílico incluindo a variante “tipo tumor de Warthin” é Rb-positivo e E2F-1-

positivo, enquanto a tireoidite linfocítica é Rb + e E2F-1. O carcinoma papilar clássico e a variante folicular são Rb- e E2F-1-.⁴⁶

Foi sugerido que os carcinomas papilares oxifílicos fossem mais parecidos com os tumores foliculares oxifílicos do que com os papilares clássicos e como tal deveriam ser classificados em conjunto.^{47, 38} O relato isolado de uma metástase ganglionar de carcinoma papilar clássico com áreas de células altas e de carcinoma folicular oxifílico parece corroborar esta hipótese.⁴⁸

Apesar da variante oxifílica do carcinoma papilar ser descrita com frequência crescente (1,4–8% dos carcinomas papilares^{26, 49}), as características epidemiológicas e patológicas assim como o prognóstico são motivos de controvérsia⁴³. Não se sabe se se comportam como os carcinomas papilares clássicos³⁷ ou se são mais agressivos.^{38, 47} Herrera verificou que os doentes são 20 anos mais velhos que os doentes com papilar clássico e que os tumores são maiores, possuem uma expressão oncogénica diferente sendo mais vezes não-diplóides (71% vs. 21%), têm maior taxa de invasão extra-tireoideia, menos vezes metástases ganglionares (5% vs. 40%) e maior recorrência (28% vs. 11%) e mortalidade (17% vs. 4%) aos 10 anos.⁴⁷ Beckner, pelo contrário, numa análise de 34 casos não encontrou invasão capsular ou extra-tireoideia, a idade média era de 44,1 anos, o tamanho médio tumoral era 2,3 cm, as metástases ganglionares e as recorrência surgiram em 18 % e 12 % dos doentes, respectivamente, e a mortalidade foi 3%.⁵⁰

b) Oxifilia secundária

Metaplasia oxifílica³⁶ secundária à agressão crónica à célula folicular por linfócitos na tireóide normal de idosos, em patologia benigna como a doença de Graves, a tireoidite linfocítica (figura 2) e o bócio multinodular (BMN) e em tumores malignos como o carcinoma papilar.^{15, 32, 33, 37} Pode igualmente ser secundária a uma mutação que cause oxifilia num tecido neoplásico como no carcinoma papilar ou folicular.¹⁵ Neste caso as neoplasias têm as características clínico-patológicas da forma tumoral convencional e vão adquirindo células oxifílicas progressivamente.¹⁵

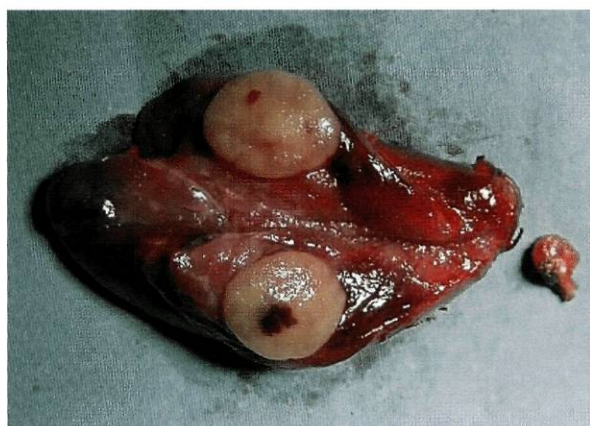


Figura 2: tireoidite linfocítica nodular

D) TUMORES OXIFÍLICOS DA TIREÓIDE

a) Definição

O tumor oxifílico da tireóide também é conhecido por tumor de células de Hürthle, de Langhans ou de Azkanazy, oncocitoma ou mitocondrioma. É um nódulo capsulado, habitualmente único, constituído na sua maioria por células oxifílicas.^{9-11, 26, 51-54} Em 1988 a OMS⁶ classificou-os como variantes de carcinoma ou de adenoma foliculares. Esta é a classificação actualmente aceite, embora vários autores tenham apresentado evidência em como poderiam ser classificados separadamente com base em diferentes características macroscópicas, microscópicas, citogenéticas, comportamentais e provavelmente moleculares e etiopatogénicas.^{38, 44, 47, 54-63}

b) Epidemiologia

Os tumores oxifílicos têm uma incidência de 3 a 10 % entre as neoplasias epiteliais da tireóide.^{26, 49, 62} Os carcinomas correspondem a 2 a 4 % dos tumores malignos tireoideus bem diferenciados^{10, 36, 53, 57, 64-68} e a 15 a 43 % dos carcinomas foliculares.^{26, 38, 66, 69}

A probabilidade de um tumor oxifílico ser maligno é muito variável consoante as séries (5 a 69%^{16, 26, 52, 67, 70-73}), mas parece haver uma incidência de malignidade maior do que nos tumores foliculares.^{15, 54, 57, 66, 74, 75} Está descrito um aumento da frequência de malignidade nas idades mais avançadas^{26, 54} e no sexo masculino.^{26, 52, 76, 77, 79}

As neoplasias oxifílicas têm um pico entre a 5ª e a 6ª década^{26, 36, 70}, com um predomínio do sexo feminino em relação ao masculino numa proporção que varia entre 2:1 e 10:1.^{26, 70}

Os adenomas aparecem em média entre os 43 e os 54 anos^{49, 52, 67, 77-79} e são mais frequentes no sexo feminino.^{49, 52, 76-79} Os carcinomas aparecem em média entre os 52 e os 58 anos^{10, 29, 52, 66, 67, 69, 77-79} e também são mais frequentes no sexo feminino.^{10, 52, 66, 69, 76, 77}

c) Factores de risco

Vários relatos têm referido a idade como factor de risco para o aparecimento destas lesões.^{29, 67, 69} Arganini⁸⁰ refere que a irradiação da cabeça e do pescoço na infância está relacionada com um aumento da incidência, multifocalidade e bilateralidade das lesões e com uma probabilidade de 50 % de ter um carcinoma papilar ou folicular associado. A falta de iodo, classicamente referida como factor de risco para carcinoma folicular, poderá ser igualmente um factor a considerar nas neoplasias oxifílicas.²⁹ Não há síndromos endócrinos conhecidos, mas está descrito numa família um gene, *thyroid tumors with cell oxyphilia* (TCO), transmitido de um modo autossómico dominante e mapeado por “linkage” no cromossoma 19p13.2.⁸¹⁻⁸³ Por fim polimorfismos germinativos do gene da *ATPase 6* estão associadas à deleção comum do DNA mitocondrial, que parece ser característica dos tumores oxifílicos.¹⁷

d) Patogénese

Os tumores oxifílicos compartilham alterações citogenéticas e moleculares com os outros tumores de origem em células foliculares e que parecem ser mais específicas da glândula tireoideia do que das células oxifílicas.¹⁵ Os tumores oxifílicos apresentam geralmente as alterações genéticas típicas (ou associadas) ao histotipo da lesão predominante – por exemplo, uma elevada prevalência de rearranjos do ret /PTC e mutações do gene B-RAF na variante oxifílica dos carcinomas papilares.^{38, 84} Apresentam também características próprias que podem justificar a evolução mais agressiva que normalmente lhes é atribuída.

As anormalidades mitocondriais e nucleares têm um papel importante na definição do fenótipo oxifílico.^{15, 17, 58} A oxifilia primária parece ser causada por uma mutação somática do DNA mitocondrial, que condiciona uma deficiência na fosforilação oxidativa e provoca um aumento compensador do número de mitocôndrias^{15, 17, 18, 33, 85}, sendo este fenómeno independente da transformação neoplásica. O metabolismo das células oxifílicas poderia, assim, ser aneróbico o que conferiria às células uma resistência à hipóxia e uma maior agressividade.^{15, 85} As mutações do DNA mitocondrial podem deste modo também estar envolvidas na progressão neoplásica.³⁵

Müller-Hocker descreveu na tireoidite linfocítica uma deficiência da oxidase do citocromo-*c*, do complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial associada a deleção de 4977 pares de bases (8,482-13,459) do DNA mitocondrial (mtDNA) designada por deleção comum.³² Esta deleção foi observada por Máximo et al. em neoplasias, particularmente e com elevada frequência nos tumores oxifílicos e em patologia com oxifilia secundária (bócio multinodular e carcinoma papilar^{17, 86}). Embora presente em todos os tumores oxifílicos (quer benignos quer malignos), foi também encontrada em bócios multinodulares, adenomas e carcinomas papilares em muito menor frequência (19 a 30% dos casos) e em menor percentagem de moléculas delectadas por células (0.1 a 0.5%). Foi observada também, embora em níveis muito menores, no tecido tireoideu peri-tumoral em células não oxifílicas, com citoplasma abundante e granular (oxifilia incipiente), o que levantou a hipótese de a deleção comum ter um papel na formação do fenótipo oxifílico.^{15, 17, 32, 86, 87} A instabilidade de microssatélites mitocondriais foi detectada nestes tumores, ao contrário da instabilidade de microssatélites nucleares que não está associada aos tumores oxifílicos, e poderia ser reflexo de uma deficiência dos mecanismos de reparação do mtDNA ou apenas uma consequência da deleção comum. A ocorrência da deleção comum faria com que, através do mecanismo de compensação, a taxa de replicação do DNA mitocondrial fosse maior, levando a um aumento da frequência dos erros durante a replicação.^{17, 88} Máximo e Sobrinho-Simões demonstraram também associação de polimorfismos germinativos do gene da *ATPase 6* à deleção comum e descreveram também outras mutações somáticas nos tumores oxifílicos, nomeadamente pontuais do tipo *missense*, embora com menor frequência e especificidade.¹⁷

A ausência de expressão do factor anti-apoptótico *bcl-2* parece ser um evento precoce na formação dos tumores com células oxifílicas uma vez que é encontrada nas neoplasias benignas e malignas.^{15, 62, 89} O mesmo foi demonstrado na tireoidite linfocítica^{15, 90} e no bócio nodular com células oxifílicas.¹⁵ Por outro lado as anormalidades mitocondriais, como a deficiência da oxidase do citocromo-*c*, poderiam contribuir para o bloqueio da apoptose¹⁵, ocasionando acumulação de organelos aberrantes, aumento da sobrevivência celular com a consequente maior agressividade e maior vulnerabilidade à necrose isquémica. Esta hipótese justificaria a instabilidade e extensa fragmentação do DNA sem evidência de activação das caspases, sem expressão de proteínas anti-apoptóticas (*bcl-*

2) e com anormalidades mitocondriais (deficiência da oxidase do citocromo-*c*) potencialmente capazes de bloquear a apoptose, observada em dois estudos.^{91, 92} O gene GRIM-19 (gene associated with retinoid-IFN-induced mortality 19), que se encontra no *locus* 19p13.2, é membro da via de morte celular e parte integrante do complexo mitocondrial I, e poderia ser o gene TCO responsável por alguns casos de tumores oxifílicos familiares.⁹³

As aberrações cromossómicas são comuns nos tumores oxifílicos, quer nos benignos quer nos malignos, nomeadamente ganhos nos cromossomas 5, 7, 12, 17, 19 e 20^{53, 94-96} ou perdas nos cromossomas 2, 9 e 22.^{53, 94-97} Foi sugerida uma evolução *stepwise* para a tumorigénese das células foliculares, baseada na observação do aumento da frequência da trissomia 7 e 12 desde a célula normal até à maligna,^{53, 98, 99} embora outras observações não a apoiem.¹⁰⁰ A perda de 10q poderia também estar envolvida na origem³⁴ e na progressão¹⁰¹ dos tumores oxifílicos, bem como mutações de um possível gene supressor tumoral em 17p13.^{102, 103} O cromossoma 19 tem um papel etiológico importante nas formas familiares de neoplasia oxifílica da tireóide.⁸¹⁻⁸³

Várias alterações genéticas têm sido relatadas como específicas dos tumores oxifílicos, sobretudo dos carcinomas, nomeadamente a monossomia do cromossoma 2⁹⁶, a trissomia 17⁹⁴, a perda de 9q13-q21.3¹⁰⁰ e alterações alélicas em 1q e 2p,^{55, 104} 3q e 18q.¹⁰⁵

O polimorfismo de microssatélites também parece ser mais frequente nestes tumores.^{55, 104}

Os resultados de múltiplos estudos de outros oncogenes, genes supressores tumorais, factores de crescimento e receptores de factores de crescimento nem sempre são concordantes.

Os rearranjos do proto-oncogene *RET* foram observados com elevada frequência em tumores oxifílicos malignos, em menor quantidade em tumores oxifílicos benignos e não encontrada em lesões hiperplásicas,^{40, 44} pelo que poderiam ter um papel na tumorigénese das neoplasias oxifílicas.⁴⁴ Poderia sugerir, por outro lado, que a activação *RET/PTC* fosse secundária à metaplasia oxifílica e que estes tumores fossem malignos de início.⁴⁰ Há autores que consideram a existência do rearranjo uma característica identificadora da variante oxifílica do carcinoma papilar.³⁸

Masood, em 1993, encontrou uma maior expressão de oncogenes (*Pan-ras* e *N-myc*) e factores de crescimento (*TGF-α*, *TGF-β* e *IGF-1*) nos carcinomas oxifílicos do que nos foliculares.⁵⁶ Um estudo mais recente descreve mutações pontuais dos codões 12, 13 e 61 do gene *Ha-ras* em mais de 50 % destes carcinomas,¹⁰⁶ mas aparentemente seriam apenas uma mera expressão da transformação celular. Tallini considera que as mutações do gene *ras* não são encontradas habitualmente nos tumores oxifílicos.^{96, 107}

A maior expressão da ciclina D1 e do Ki67,^{62, 108} e de p53⁸⁹ em carcinomas, relativamente a adenomas oxifílicos, sugere que podem estar envolvidos na progressão neoplásica das células da Hürthle. As alterações moleculares da via do p53 parecem ter um papel na tumorigénese das células de Hürthle, mas outras alterações moleculares parecem ser necessárias para induzir o fenótipo maligno. Foi descrito um fenótipo molecular dos tumores oxifílicos, independente do subtipo histopatológico, analisado por “microarrays” tecidulares, e caracterizado por ser p53(-), mdm-2(+), p21(+/-), ciclina D1(-) e *Bcl-2*(+/-).⁶² A sobre-expressão do factor de transcrição E2F-1 foi igualmente relatada em tumores benignos e malignos.¹⁰⁹ Num estudo foi encontrada a hipermetilação com inactivação da ilha 5' CpG da E-caderina em várias neoplasias malignas tireoideias, nomeadamente em 40% dos carcinomas oxifílicos.¹¹⁰ Ao contrário dos tumores foliculares, a translocação PAX 8/PPAR γ raramente é encontrada nos tumores oxifílicos.^{63, 107} Vários investigadores têm relatado a presença de receptores de somatostatina nestas neoplasias, com implicações no diagnóstico e na terapêutica.¹¹¹⁻¹¹⁴

e) Patologia

Em 1951 a *American Cancer Society*¹¹⁵ recomendou que se adoptasse a designação de “carcinoma”, para todos os tumores de *Hürthle* para realçar a sua natureza maligna. Desde então vários autores discordaram desta opinião,^{116, 117} no entanto, Thompson¹¹⁸ em 1974 relatou uma série de 25 lesões classificadas como adenomas em que 75 % dos doentes morreram por recidiva por carcinoma. Desta observação resultou a sugestão de que todos os tumores oxifílicos deveriam ser considerados malignos ou com potencial maligno e como tal tratados.^{19, 23} Posteriormente outras observações possibilitaram a definição de critérios inequívocos de malignidade^{7, 13, 54, 57, 58, 66, 119, 120} e hoje em dia o diagnóstico de carcinoma baseia-se na invasão capsular ou vascular e na presença de metástases ganglionares ou a distância.^{6, 9-11, 26, 49, 54, 56-58} Os diagnósticos erróneos são causados, normalmente, por um erro de amostra²⁶ e a maior dificuldade costuma ser a distinção entre adenoma e carcinoma com invasão mínima.^{43, 121, 122} Para tentar obviar esse problema foi sugerido, embora ainda não haja evidência na prática, que a imunoreactividade para a galectina-3¹²³⁻¹²⁵ assim como a expressão da ciclina D1 e do Ki67¹⁰⁸ fossem marcadores de malignidade. Por outro lado as características nucleares são importantes, para excluir a variante oxifílica do carcinoma papilar, uma vez que os tumores oxifílicos podem apresentar papilas.^{9, 15, 33, 54, 59}

Os tumores oxifílicos podem ser multifocais ou bilaterais e frequentemente apresentam uma área de necrose isquémica, espontânea ou após punção para citologia.^{15, 92} Possuem também extensa fragmentação do DNA.⁹²

Está descrita a associação destes tumores a outra patologia da tireóide e da paratireóide, nomeadamente carcinomas tireoideus bem diferenciados, bócio nodular, tireoidite linfocítica, tireotoxicose e adenoma da paratireóide.^{52, 71, 76, 79, 80, 126}

Os tumores associados ao TCO podem ser benignos ou malignos e podem ser multicêntricos ou bilaterais. Os benignos são capsulados ou bem delimitados e os malignos podem ser foliculares ou papilares oxifílicos. Foi sugerida a existência de progressão tumoral nestes tumores hereditários.⁸¹⁻⁸³

Adenoma

Tumor benigno constituído na sua maioria por células oxifílicas. O nódulo é arredondado ou oval, capsulado, acastanhado e habitualmente único, mas pode ser multifocal ou bilateral.^{71, 126, 127} Podem ter hemorragia, hialinização, calcificação e ossificação⁴⁹ e o padrão de crescimento habitualmente é folicular, mas pode ser trabecular ou sólido.¹⁰ Não apresenta invasão da cápsula ou vascular. As mitocôndrias apresentam aspecto normal ou têm alterações do tamanho, forma ou do conteúdo. A imunoreactividade para as citoqueratinas e para a tireoglobulina é menos intensa do que a das células foliculares.³⁴

Carcinoma

Tumor maligno capsulado, habitualmente único, sólido, acastanhado, constituído na sua maioria por células oxifílicas. São bem diferenciados e o padrão de crescimento normalmente é trabecular, embora possa ser folicular.⁵⁹ Estão também descritos raros carcinomas oxifílicos pouco diferenciados

constituídos por células pequenas.⁷⁵ Os carcinomas oxifílicos apresentam alterações degenerativas mais frequentemente que os adenomas.¹⁰ Para o seu diagnóstico é necessária a presença de invasão capsular ou vascular ou metástases ganglionares ou a distância e podem ser divididos em minimamente ou extensamente invasivos, consoante a extensão da invasão. Metastizam por via venosa mas, ao contrário do carcinoma folicular, podem disseminar com alguma frequência por via linfática. Podem ser multifocais ou bilaterais,^{36, 52, 53, 126, 127} o que nem sempre é fácil de definir, porque na forma de invasão extensa podem ser evidentes nódulos extracapsulares que se conectam uns aos outros e com o tumor principal ou que aparentemente estão individualizados.⁵⁸ A imunorreactividade para a tireoglobulina é menos intensa do que a das células foliculares.^{20, 34}

Alguns autores tem vindo a descrever neoplasias com malignidade intermédia ou com potencial maligno incerto. Outros autores defendem que estas definições não têm interesse, porque estes tumores sem invasão completa ou inequívoca comportam-se como benignos.^{36, 58}

Malignidade intermédia

Tumor com invasão da cápsula ou vascular¹²⁸ ou capsular parcial e/ ou vascular subcapsular.⁸⁰

Potencial maligno incerto

Tem sido definido de diferentes modos. Pode ser um tumor com:

Atipia e pleomorfismo nuclear e mitoses, sem invasão (adenoma atípico);²²

Invasão incompleta da cápsula ou padrão sólido ou ambos, mas sem invasão vascular;⁶⁰

Invasão equívoca da cápsula, sem invasão vascular;¹⁰⁸

Invasão mínima da cápsula, padrão sólido, atipia nuclear acentuada e necrose extensa.⁵⁴

f) Forma de apresentação

A maioria dos tumores oxifílicos são assintomáticos¹²⁶ e cerca de 80 % são não funcionantes.^{26, 36} A maioria dos doentes apresenta um nódulo único,^{26, 57, 66, 126} ou dominante num contexto de bócio multinodular.^{36, 80,}

Com o uso crescente da ecografia e de outros métodos imagiológicos, são cada vez mais frequentes os nódulos subclínicos, também designados por “incidentalomas”. A sua descoberta levanta a possibilidade de se estar perante um lesão maligna, pelo que a prossecução do seu estudo e tratamento deve ser baseada em dados clínicos e imagiológicos bem fundamentados.¹²⁹⁻¹³¹ Algumas lesões oxifílicas podem ser encontradas nas peças de tireoidectomia associadas a outra patologia.

Os nódulos de grande dimensão e os carcinomas invasivos podem dar sintomas obstrutivos locais. Os carcinomas podem aparecer como massas invasivas,²⁶ com metástases locais (mais frequentemente que os foliculares mas mais raramente que os papilares) ou a distância,^{26, 49, 66} sobretudo nas recorrências.³⁶

g) Diagnóstico

A determinação pré ou per-operatória de malignidade normalmente não é possível de efectuar. Há várias características referidas na literatura como indicadoras de um determinado nódulo poder ser maligno, mas os estudos não são consensuais e não raras vezes são contraditórios.

a) Clínica

Os factores de ordem clínica apesar de sugestivos são muito pouco sensíveis e específicos e não parecem poder diferenciar adenoma de carcinoma.¹³²

- **Idade**

Há um aumento da frequência de malignidade nas idades mais avançadas.^{26, 54, 67}

- **Sexo**

Os carcinomas, tal como os adenomas, aparecem mais vezes no sexo feminino, porque em geral os tumores oxifílicos são mais frequentes nas mulheres. No entanto, a probabilidade de uma neoplasias desta natureza ser maligna, é maior no sexo masculino.^{26, 52, 76, 77, 79}

- **História clínica**

Os tumores malignos como reflexo da agressividade biológica própria, podem ter uma evolução mais rápida e menor duração de queixas e, por isso, nódulos com crescimento rápido têm maior risco de malignidade. No entanto, a sobrevida aumentada dos tumores oxifílicos, consequente à sua resistência à morte celular, poderia contribuir para o crescimento dos carcinomas e a sua apresentação como neoplasias com longa evolução, volumosas e invasivas.¹⁵

Os carcinomas invasivos podem dar sintomas obstrutivos locais,²⁶ no entanto nódulos benignos de grande dimensão podem dar sintomatologia semelhante por compressão. Os sinais e sintomas de hiper ou hipofunção tireoideia são mais frequentes em patologia benigna e devem ser pesquisados. Pode haver história pessoal de irradiação cervical ou de patologia ou cirurgia tireoideia prévia.⁶⁶ Também a história familiar deve ser cuidadosa no sentido de se procurar incidência aumentada de patologia oncológica ou de haver tumores oxifílicos.⁸¹⁻⁸³

- **Exame físico**

A caracterização clínica do nódulo da tireóide é fundamental pois pode definir nódulos com mais probabilidade de serem malignos. Em geral, nódulos solitários, duros, dolorosos, irregulares, que se encontram aderentes a estruturas adjacentes ou que surgem em simultâneo com adenopatias cervicais têm um maior risco de serem malignos. As adenomegalias são a característica que ao exame físico aumenta mais a suspeita de malignidade. Os carcinomas podem aparecer também como massas invasivas.²⁶ “Infelizmente”, a maior parte dos carcinomas oxifílicos apresenta-se como um nódulo bem delimitado e sem adenopatias cervicais.

b) Exames subsidiários

• Cintilograma

A cintigrafia tireoideia com iodo não permite distinguir as lesões benignas das malignas com uma acuidade aceitável.³⁶ Cerca de 80 % dos cintilogramas de tumores oxifílicos mostram um nódulo frio.^{36, 49, 126} Só 5% dos nódulos tireoideus são “quentes”, e mesmo nestes, a possibilidade de malignidade não pode ser excluída por completo, porque estão descritos casos de carcinomas que captam iodo.¹³³ Recentemente foi defendido que a tomografia por emissão de positrões com fluorodeoxiglicose poderá vir a ser importante na distinção deste tipo de tumores.¹³⁴

• Ecografia

A ecografia tireoideia não é um exame que permita classificar os nódulos tireoideus com exactidão e não deve ser utilizada como exame de primeira escolha. Tal como na clínica, existem características que são mais sugestivas de malignidade, como nódulos mal delimitados, sem halo, hipoeecóicos, com um componente cístico ou com microcalcificações. No entanto, a sensibilidade e especificidade da técnica são baixas e não tem capacidade para distinguir adenoma de carcinoma.³⁶ Nos doentes submetidos a biópsia aspirativa, em que o resultado foi “não diagnóstico devido a material insuficiente”, a ecografia é importante para ajudar a dirigir uma nova biópsia aspirativa.¹³⁵ Se o diagnóstico citológico continuar impossível, a sua imagem, juntamente com a avaliação clínica, pode ser útil para se decidir a estratégia terapêutica a aplicar ao doente.

A ecografia no entanto não deve ser dispensada nos doentes propostos para cirurgia pois permite um estudo detalhado da anatomia da tireóide e da localização precisa do nódulo, bem como detectar outros nódulos sub-clínicos no lobo contralateral ou adenomegalias suspeitas.³⁰

• Estudos analíticos

Os estudos da função tireoideia não têm qualquer valor na determinação da natureza maligna ou benigna dum nódulo. Na grande maioria dos casos os doentes são eutireoideus e apresentam níveis normais de TSH, T₃ e T₄.^{26, 36} No entanto, estes estudos têm interesse para a avaliação pré-operatória dos doentes. A avaliação dos anticorpos anti-tireoideus é importante na definição do diagnóstico de tireoidite linfocítica, que pode simular citologicamente um tumor oxifílico.

• Outro exames

O Rx tórax, a T.C. e a R.M. são úteis principalmente para o diagnóstico de metástases ganglionares ou a distância. A T.C. é usada para o estudo de tireóides mergulhantes e de carcinomas invasivos. O uso da broncoscopia está limitado ao estudo da invasão da árvore traqueo-brônquica por carcinomas.

c) Citologia

A biópsia aspirativa por agulha fina é o método auxiliar de diagnóstico "gold standard" para a avaliação do nódulo solitário da tireóide. Dez a vinte por cento dos resultados citológicos são considerados indeterminados e incluem nódulos com atipias celulares, nódulos de estrutura folicular variável, tumores foliculares (incluindo a variante folicular do carcinoma papilar) e neoplasias de células de Hürthle. Resultados semelhantes foram observados entre nós.¹³⁶⁻¹⁴⁰

As células oxifílicas são grandes, pleomórficas ou poligonais com citoplasma granular acidófilo.^{7, 10} Podem ser pequenas, excepcionalmente, nos chamados carcinomas oxifílicos pouco diferenciados.⁷⁵ Os núcleos são grandes, redondos ou ovais, hipercromáticos, com cromatina fina e os nucléolos são volumosos. A binucleação e as atipias nucleares não são raras.^{7, 10} As células podem aparecer em neoplasias tireoideias (adenoma ou carcinoma folicular ou papilar) e em patologia não neoplásica (BMN, Graves, tireoidite de Hashimoto).^{7, 16, 26}

Os aspirados dos tumores oxifílicos⁷ mostram grande quantidade de células de Hürthle, isoladas ou em folhetos pouco aderentes, com colóide escasso ou ausente, pequeno número de células foliculares e ausência de células inflamatórias. Nos carcinomas o pleomorfismo celular pode ser proeminente. Ocasionalmente, podem ser observadas pseudo-inclusões nucleares e células pequenas com elevada relação núcleo-citoplasma. A atipia celular: tamanho do núcleo, nº de mitoses, pleomorfismo celular, percentagem de células oxifílicas e necrose, não diagnostica malignidade⁵⁴ mas pode ser sugestiva.⁵² Dos casos diagnosticados citologicamente como “tumor folicular”, cerca de 80%, correspondem a entidades histologicamente benignas. Uma proporção semelhante foi encontrada igualmente entre nós.¹³⁹ Embora alguns autores^{7, 26, 141} refiram que as características citológicas, nomeadamente a presença de nucléolos volumosos, permitem diferenciar os tumores das lesões não neoplásicas, a citologia é limitada na definição do tipo de tumor,^{16,42} assim como na definição de malignidade.^{39, 55, 66, 104, 119, 141} Neste sentido a utilização de estudos moleculares em material de biopsia tem permitido observar certas características mais frequentes nos tumores oxifílicos e por outro lado tem procurado a definição de critérios de malignidade. Um estudo sugeriu que a determinação citológica do índice proliferativo (através de anti ki-67), da laminina e dos oncogenes e genes oncosuppressores P53, RET/PTC e ras pudesse ajudar no diagnóstico de carcinoma¹⁴² e outro que a imunorreactividade para a galectina-3 pudesse ser também um marcador de malignidade nos aspirados.¹²⁴ A positividade do CEA e do p21-ras e a ploidia não diagnosticam carcinoma, embora estes possam ser mais vezes aneuplóides.^{78, 143} Por fim, a análise de polimorfismo de microssatélites por PCR para determinação de alterações alélicas em 1q e 2p poderia diferenciar tumores oxifílicos de não oxifílicos e benignos de malignos.^{55, 104} No entanto, ainda nenhum destes marcadores provou ser suficientemente fiável para o diagnóstico pré-operatório de carcinoma.

d) Exame extemporâneo

Embora o exame extemporâneo per-operatório do nódulo suspeito seja um método de estudo usado classicamente na patologia tireoideia,^{24, 144} o seu uso não é considerado hoje em dia, na maior parte dos centros, de interesse para o diagnóstico desta patologia em geral e dos tumores oxifílicos em particular, pela sua capacidade limitada em fornecer informação^{36, 55, 76, 145} e, inclusivamente, por poder enganar o cirurgião em relação ao diagnóstico definitivo.^{26, 146} Tem importância, no entanto, na avaliação per-operatória de adenomegalias cervicais.²⁶

e) Histologia

O diagnóstico do tipo de lesão nodular oxifílica e a definição de malignidade só é dado inequivocamente pelo exame anátomo-patológico definitivo. Os únicos critérios inequívocos de

malignidade são a invasão capsular ou vascular e a presença de metástases ganglionares ou a distância.^{16, 26, 49, 54, 56-58, 71}

Os carcinomas oxifílicos são intra-tireoideus 70 a 80 % das vezes. O diagnóstico de malignidade pode ser evidente pré ou per-operatoriamente se a neoplasia for invasiva. Em 20 a 30 % dos carcinomas há invasão dos tecidos vizinhos,²⁶ em 7 a 11% há metástases ganglionares^{26, 47, 70} e em 9,5 a 35% metástases a distância, sobretudo para o pulmão, osso, fígado e rim.^{68, 74, 134} A maior parte dos carcinomas são não diplóides⁴⁷ mas o estudo da ploidia nuclear não distingue benigno de maligno.^{22, 25} Apesar da microscopia electrónica ser um meio único do diagnóstico da célula oxifílica, também a sua realização não provou ser útil no diagnóstico de malignidade.^{8, 12, 49}

Múltiplos estudos de medicina molecular tem sido relatados com o intuito de procurar definir o fenótipo oxifílico e características próprias das neoplasias malignas. A deleção comum do DNA mitocondrial parece ser significativamente mais frequente nos carcinoma oxifílicos do que nos adenomas. A trissomia 17 também foi relatada como mais frequente nos carcinomas que nos adenomas.⁹⁴ A monossomia do cromossoma 2⁹⁶ e a perda de 9q13-q21.3¹⁰⁰ foram descritas como específicas dos carcinomas oxifílicos. Os carcinomas teriam uma percentagem maior de alterações alélicas em 1q e 2p do que os adenomas.⁵⁵ Igualmente a hipermetilação da ilha 5' CpG seguida de inactivação mutacional da E-caderina, encontrada em 40 % dos carcinomas poderia ser um mecanismo para a invasibilidade e para a metastização.¹¹⁰ A maior expressão da ciclina D1¹⁰⁸ e do Ki67,^{62, 89, 108} e de p53,⁸⁹ associado à diminuição da expressão do *Bcl-2*, pode ser útil para o diagnóstico destas neoplasias malignas.⁶²

• Tamanho da lesão

O tamanho das lesões pode ser definido com base na avaliação clínica ou imagiológica pré-operatória ou na observação no acto cirúrgico. No entanto a sua determinação precisa é efectuada na macroscopia do exame anátomo-patológico. O tamanho médio é muito variável com as séries e só por si não pode ser usado como critério de malignidade,^{49, 58, 73} no entanto tem sido consensual que os carcinomas são maiores do que adenomas.^{16, 54, 67, 78, 118} Os carcinomas com malignidade indeterminada tem tamanho entre os adenomas e os carcinomas¹⁰⁸ e os carcinomas com invasão mínima são, em média, mais pequenos que os extensamente invasivos.⁶⁹ O tamanho médio dos adenomas tem sido descrito entre os 18 e os 31 mm^{16, 52, 67, 73, 79, 108} e o dos carcinomas entre 30 e 48 mm.^{16, 36, 52, 66, 67, 73, 79, 108} Vários autores referem um valor a partir do qual as neoplasias têm maior probabilidade de ser malignas,^{23, 24, 52, 54, 118} embora haja autores que não o admitam.^{7, 77, 132} O valor referido na literatura também não é consensual e tem sido referido mais frequentemente 20^{23, 118}, 30⁵⁷, 40^{52, 79} e 50 mm.²⁴

h) Factores de prognóstico

Os critérios de prognóstico que possam ajudar na definição do tratamento não são consensuais e habitualmente só são passíveis de avaliação após a remoção cirúrgica do tumor. Há vários *scores* e escalas de prognóstico descritos para determinação do prognóstico dos tumores bem diferenciados da tireóide, mas os mais utilizados são o AMES,¹⁴⁷ o AGES¹⁴⁸ e o TNM.¹⁴⁹ O seu número elevado é indicador da ausência de factores universalmente aceites e da deficiente correlação de cada um com a

evolução de cada caso individual. A maioria deles só é aplicável após a cirurgia e alguns como o AGES da clínica Mayo implicam a avaliação do grau de diferenciação que não é praticável em todos os centros. Parece que estes *scores* também podem ser usados na definição do prognóstico dos tumores oxifílicos,^{66, 69, 77} mas a putativa agressividade própria que estas neoplasias apresentam poderá implicar uma menor precisão na sua aplicação.

Os carcinomas oxifílicos são mais agressivos que os papilares e foliculares, mas menos do que os medulares.^{14, 26, 61, 123, 150} O prognóstico pior e a sobrevida mais curta quando comparada à dos carcinomas foliculares, parece resultar dos primeiros aparecerem em doentes mais idosos e apresentarem com mais frequência lesões maiores, multifocais e bilaterais, invasão extra-tireoideia, metástases ganglionares e a distância no momento do diagnóstico e terem menor captação de iodo.^{15, 29, 38, 66, 68, 69, 151-153} Se compararmos carcinomas do mesmo estadió, a sobrevida aparentemente é semelhante^{64, 68, 74, 127} e portanto, o prognóstico depende, sobretudo, da extensão da doença e da possibilidade da sua exérese²⁶. Ainda assim o prognóstico é pior se forem aneuplóides.^{22, 25, 58, 143, 154}

A sobrevida é muito diferente consoante os estudos e está descrita desde 50 a 81% aos 5 anos^{10, 150} até 18% a 65% aos 10 anos^{47, 65} e 65% aos 20 anos.¹⁵⁰ O mesmo se passa com a mortalidade que varia de 0 até 50 %.^{16, 49, 52, 64, 66-68, 118, 152} Esta discrepância de resultados poderá, tal como com as diferenças relacionadas com a frequência de malignidade, estar dependente dos critérios de inclusão nos “tumores oxifílicos”, de factores geográficos, da selecção de carcinomas para centros de referência⁴⁹ e por erros de amostragem³⁶ ou de diagnóstico.⁴¹

1. Factores epidemiológicos e histopatológicos

Os adenomas e os adenomas atípicos não recorrem nem metastizam.^{22, 36, 52, 71, 108} Provavelmente os casos descritos devem-se a erros de amostragem³⁶ ou de diagnóstico⁴¹ (e.g. variante oxifílica do carcinoma papilar). Os carcinomas com invasão mínima comportam-se como adenomas^{60, 66, 69, 153} e os carcinomas com malignidade incerta^{54, 60, 108} ou intermédia também.^{26, 80} A invasão capsular isolada poderia por si só não ser indicador de agressividade.¹⁵³

Os carcinomas com invasão extensa são agressivos, com mau prognóstico^{7, 19, 24, 26, 36, 53, 55-57, 65, 66, 116, 155} e as recorrências são frequentes, têm um prognóstico sombrio e elevada mortalidade.^{60, 66, 141} A extensão extra-tireoideia e as metástases ganglionares ou a distância (ao contrários dos carcinomas papilares e foliculares) são factores predictivos independentes do prognóstico.^{60, 155} As metástases ganglionar poderão estar relacionadas com maior probabilidade de metastização a distância e morte^{57, 67} e como têm mais recorrência ganglionar e a distância que os carcinomas foliculares,^{26, 29, 30, 57, 134} consequentemente têm também maior mortalidade.^{16, 36, 54, 123, 134, 150, 156} A disseminação do tumor a distância está associada a uma mortalidade de 35 a 75 %.^{68, 108, 134}

Os dados são discordantes no que diz respeito à importância da idade, sexo, tamanho tumoral, características citológicas e invasão capsular.^{16, 60, 67, 68, 108, 143, 155} Nenhuma característica clínica ou patológica, como a idade, tamanho do tumor, grau histológico ou padrão de crescimento, parece ser preditiva da mortalidade⁵⁴ mas, os carcinomas menos diferenciados poderiam ter maior probabilidade de recidiva.⁵³

2. Factores terapêuticos

A importância da extensão da cirurgia para o prognóstico da doença tem sido referida em diversos estudos mas, uma vez mais, alguns autores afirmam precisamente o contrário.^{60, 155} A recorrência, descrita por Carcangiu⁵⁴ de 75 %, 40 % e 15 % com nodulectomia, lobectomia e tireoidectomia total respectivamente, corrobora as observações de menor recorrência com a tireoidectomia total^{49, 52, 68} ou pelo menos com a bilateral.⁶⁶

3. Factores biomoleculares

A determinação imunohistoquímica do Ki-67 para avaliação do índice proliferativo foi associada aos carcinomas de células de Hürthle clinicamente agressivos e extensamente invasivos^{89, 108} e associou-se significativamente a uma redução do intervalo-livre de doença e da sobrevida. Segundo Papotti, carcinomas oxifílicos constituídos por células pequenas com padrão de crescimento sólido ou trabecular e fenótipo p53 positivo/ bcl-2 negativo, poderiam ser um subtipo distinto, menos diferenciado e clinicamente agressivo.⁷⁵ Os carcinomas com mais alterações cromossómicas, nomeadamente ganhos no 5, 7, 12, 17, 19 e 20 parecem estar associados a tumores mais avançados, menos diferenciados e recorrentes.⁵³ A perda do cromossoma 22 dos carcinomas oxifílicos poderia estar relacionada com pior prognóstico^{95, 97} assim como a perda de heterozigotia em 17p poderia estar relacionada com a mortalidade.¹⁰³ No entanto, estas alterações poderiam ser consequência da instabilidade cromossómica e não a causa do comportamento agressivo. Igualmente a hipermetilação da ilha 5' CpG com inactivação da E-caderina poderia ser um mecanismo para a invasibilidade e para a metastização.¹¹⁰ Estudos mais antigos atribuíam às mutações do gene *ras* um prognóstico pior.¹²⁸

i) Tratamento

1. Cirurgia

Todos os tumores oxifílicos devem ser operados.^{16, 26, 52, 66, 139} O tratamento dos carcinomas é primariamente cirúrgico, uma vez que as outras modalidades terapêuticas não parecem ser efectivas^{26, 54, 66} e porque só a cirurgia permite efectuar um estadiamento acurado. Assim a exérese do tumor deve ser alargada aos tecidos ou órgãos vizinhos invadidos^{26, 66, 134, 157} e o esvaziamento dos gânglios, macroscopicamente envolvidos, deve ser norma^{16, 24, 26, 80} procedendo-se a esvaziamento cervical central ou radical modificado.^{16, 24, 26, 36, 61, 80, 127} Há certos autores, no entanto, que recomendam biopsia ganglionar por sistema, mesmo que não tenham um aspecto suspeito.¹²⁶ As metástases a distância devem ser ressecadas de um modo conservador.⁶¹

A intervenção deve começar com uma exploração cuidadosa com o objectivo de detectar a presença de malignidade, que condicione uma tireoidectomia total, como seja a invasão capsular ou de tecidos vizinhos ou a existência de adenomegalias. Pela mesma razão deve ser igualmente procurada a existência de nódulos no lobo contralateral.^{26, 33, 127} Esta intervenção está igualmente indicada nos casos familiares^{33, 83} e nos raros doentes com história de irradiação cervical, porque há um aumento da

incidência de doença multifocal e bilateral e 50 % de probabilidade de carcinoma papilar associado.⁸⁰ Alguns autores defendem a tireoidectomia total para todos os tumores oxifílicos.⁷³

A tireoidectomia total trata os vários focos do tumor, permite o doseamento seriado de tireoglobulina pós-operatório e é o único tratamento eficaz, porque estas neoplasias raramente captam iodo.^{19, 26, 36, 57,}

¹¹⁶ A morbilidade desta intervenção, efectuada em centros com experiência em cirurgia endócrina, é muito baixa.^{36, 69}

Nos casos de nódulo único sem evidência de malignidade, está indicada a lobectomia com istmectomia sem exame extemporâneo.^{52, 77} Este procedimento é suficiente nos adenomas^{7, 24, 26, 52, 57, 58,}

^{79, 80, 116, 127, 159, 158} e provavelmente nos carcinomas com invasão mínima. A tireoidectomia deve ser totalizada, nas duas semanas seguintes ou após dois meses, se o resultado anátomo-patológico definitivo revelar carcinoma,^{26, 49, 52, 65, 79, 127, 158-160} sobretudo se tiver invasão extensa^{36, 69, 80, 116, 152} ou for de alto risco.⁷⁷ Alguns autores defendem a realização uma abordagem de início baseada na presença vários factores como o tamanho e a ploidia tumoral (e.g. lobectomia com istmectomia se menor de 30 mm, tireoidectomia total se maior de 50 mm ou entre 30 e 50 mm e aneuplóide).¹⁹

O manuseamento intra-operatório destas neoplasias deve ser cuidadoso, uma vez que por terem frequentemente necrose extensa, está descrita a sua rotura iatrogénica. Tem sido também relatada implantação tumoral em doentes com adenoma, pelo que foi sugerido que mesmo sendo benignos, poderiam ser agressivos em termos de actividade proliferativa.^{77, 142}

2. Terapêutica adjuvante

O cintilograma de pesquisa com I¹³¹ deve ser efectuado entre a 4ª e a 6ª semana em hipotireoidismo (15 dias após suspensão de liotironina) para identificação de remanescentes tireoideus e de metástases. Se houver captação, que frequentemente não sucede,^{15, 22, 53, 64, 70, 156, 159, 160} deve-se fazer terapêutica ablativa, porque elimina restos tireoideus, facilita o seguimento com tireoglobulina^{16, 26, 36, 52, 61, 69, 80, 158} e diminui a mortalidade como tratamento adjuvante.⁶⁷ Alguns autores advogam cintilograma de pesquisa apenas se o doseamento de tireoglobulina, que pode ser secretada pelos carcinomas, for elevado.¹⁹ As metástases podem ter captação^{52, 61, 67, 116, 150} e podem regredir com o tratamento.¹³³ No entanto há várias recidivas descritas após terapêutico com iodo, reforçando a noção de que normalmente são iodo-resistentes.⁶⁶ A avaliação do sucesso da ablação é efectuada 1 ano após através de um cintilograma de pesquisa.

Mais recentemente foi defendida a realização de cintilograma com ⁹⁹mTc-sestamibi como um método sensível de detectar metástases em doentes com tireoglobulina sérica elevada.¹⁶¹

Os doentes devem fazer frenação hipofisária da TSH com levotiroxina, logo após a pesquisa ou a terapêutica com I¹³¹, porque os carcinomas podem ter receptores de TSH funcionantes.^{53, 61, 158, 159}

Nos casos irressuscáveis o iodo radioactivo não tem qualquer papel como tratamento primário.⁶⁷ A radioterapia pode ser considerada nessa situação mas é apenas paliativa⁶¹ e não parece ter efeito na sobrevida.⁵⁴ Poderá ser utilizada, no entanto, para palição da dor provocada pelas metástases ósseas.²⁶ A quimioterapia não parece ter qualquer interesse.⁶⁶

j) Morbilidade e mortalidade operatórias

A morbilidade decorrente do tratamento cirúrgico dos tumores oxifílicos está relacionada especificamente com a exérese da glândula tireoideia ou, de um modo mais geral, com a realização de uma intervenção cirúrgica. No primeiro caso a morbilidade inclui, sobretudo, as lesões temporárias ou definitivas do nervo laríngeo recorrente e das paratireóides e o hipo e o hipertireoidismo iatrogénicos, e no segundo caso contam-se as complicações locais como a hemorragia e a infecção e as sistémicas como a disfunção orgânica.¹⁶²

k) Seguimento

A vigilância clínica e dos níveis séricos de TSH, tireoglobulina¹⁵⁸ e anticorpos anti-tireoglobulina, é realizada com periodicidade semestral durante 2 anos e posteriormente anual para toda a vida. Os autoanticorpos anti-tireoglobulina devem ser pesquisados pois se existirem, a tireoglobulina pode estar falsamente elevada ou diminuída. A elevação dos níveis de tireoglobulina durante o “follow-up” pode ajudar na detecção precoce de recorrências. Neste caso deve efectuar-se um cintilograma de pesquisa com I¹³¹ para a eventualidade de haver captação e neste caso deve administrar-se uma dose de iodo terapêutica.¹³³

O diagnóstico das recorrências pode ser efectuado por ecografia, T.C. ou R.M.N. A biopsia por agulha fina permite a confirmação citológica das adenomegalias ou de outras lesões acessíveis à palpação ou passíveis de acesso por controlo imagiológico. A realização de cintilograma com ^{99m}Tc-sestamibi ou ^{99m}Tc-tetrafosmina parece ser um método sensível de detecção, no entanto, não permite efectuar tratamento.^{161, 163} A cintigrafia com octreotido também parece ser fiável.¹¹¹⁻¹¹⁴ Outros autores relataram o uso de tomografia por emissão de positrões com fluorodeoxiglicose (18F-FDG) para diagnóstico de doença residual e metástases de carcinomas oxifílicos agressivos, com detecção de doença não revelada por imagiologia ou cintilograma com iodo.^{134, 164, 165}

As recidivas aparecem em média aos 4 anos, mas as metástases podem aparecer tardiamente (até mais de 10 anos depois).^{10, 24, 66} A maioria das recidivas são graves e ocorrem sobretudo no pescoço.^{69, 155} O pulmão é o órgão-alvo preferencial das metástases a distância mas podem também atingir outros órgãos como o osso, o fígado e o rim.^{68, 74, 134}

O tratamento das recorrências (cervicais ou não) consiste primariamente na sua exérese cirúrgica,^{30, 134} com bons resultados clínicos e com aumento da sobrevida.^{36, 61, 157} Deve ser considerado também o uso de terapêutica adjuvante.^{134, 155} A radioterapia pode ser considerada para os casos irressecáveis, mas é apenas paliativa⁶¹ e poderá ser utilizada para palição da dor provocada pelas metástases ósseas²⁶. A quimioterapia não parece ter interesse.⁶⁶ Está descrita, com sucesso variável, a terapêutica com iodo radioactivo¹³³ ou octreotido.^{113, 166}

OBJECTIVOS

O presente trabalho tem como objectivo a avaliação de 111 doentes com o diagnóstico histológico definitivo de tumor folicular oxifílico da tireóide (85 adenomas e 26 carcinomas) operados de 1984 a 2003 nos Serviços de Cirurgia 3, 4 e B do Hospital de São João. As características encontradas foram comparadas com as de outras lesões nodulares oxifílicas (20 carcinomas papilares e 22 bócios multinodulares) operadas no mesmo período de tempo. Com este trabalho pretendeu-se:

- Determinar o perfil clínico-patológico dos tumores foliculares oxifílicos da nossa experiência e compará-lo com os dados referidos na literatura.
- Avaliar a importância das características clínicas e histológicas na previsão de malignidade e do comportamento tumoral.
- Avaliar cuidadosamente a história familiar das lesões nodulares oxifílicas com o objectivo de encontrar famílias com lesões oxifílicas suspeitas de ter uma alteração genética responsável pela patologia tireoideia.
- Construir uma base de dados informatizada das lesões nodulares oxifílicas para posterior utilização em estudos de investigação clínica e biomoleculares e possibilitar a definição de perfis etiopatogénicos e a sua correlação com as características clínico-patológicas.

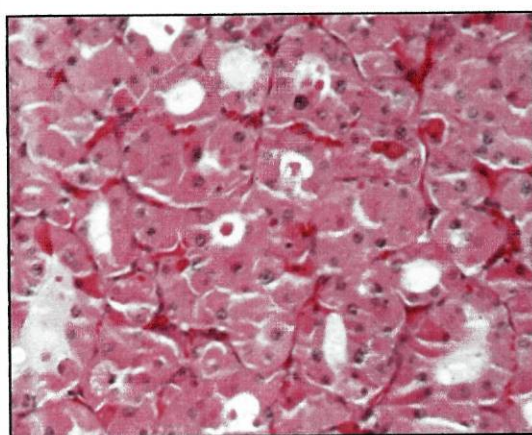


Figura 3: células oxifílicas (adenoma)

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado o estudo transversal dos doentes com diagnóstico patológico final de lesão nodular oxifílica da tireóide, operados entre Janeiro de 1984 e Junho de 2003, nos Serviços de Cirurgia 3, 4 e B do Hospital de São João. O diagnóstico patológico foi confirmado pela Professora Doutora Elsa Fonseca do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de São João. Foi definida como condição para ser considerada lesão oxifílica, ser constituída na sua maioria por células oxifílicas. As lesões foram classificadas em adenoma, carcinoma, carcinoma papilar e bócio nodular, segundo critérios estabelecidos.^{6, 9, 11, 54} Excluíram-se 4 casos de tireoidite linfocítica nodular com oxifilia. Os carcinomas papilares foram definidos como tumores constituídos maioritariamente por células oxifílicas com aspecto nuclear de carcinoma papilar independentemente de apresentarem ou não papilas, os bócios como lesões nodulares oxifílicas não capsuladas, os adenomas como tumores oxifílicos sem invasão capsular ou vascular e os carcinomas como tumores oxifílicos com invasão capsular e/ ou vascular. A invasão foi classificada em mínima ou extensa, consoante a extensão da invasão da cápsula ou vascular.

Foram registados a idade e o sexo do doente, os antecedentes pessoais e familiares, os sintomas e a sua duração, a citologia, a imagiologia, o tipo de intervenção cirúrgica, os relatos dos exames histopatológicos extemporâneo e definitivo (incluindo a patologia associada e a localização, o número, o tamanho e as características dos tumores), a morbilidade e mortalidade operatórias, a pesquisa e o tratamento com iodo radioactivo, o seguimento do doente com avaliação das recidivas e seu tratamento e a verificação do estado actual.

Foi criada uma base de dados informatizada a partir das observações dos processos clínicos e dos protocolos de actuação adoptados pelos serviços, completadas com entrevistas telefónicas e com registos efectuados em consultas de actualização do estado clínico.

O grupo final de estudo consistiu em 153 doentes, divididos em 26 com carcinoma folicular oxifílico (16 com invasão mínima e 10 com invasão extensa), 85 com adenoma folicular oxifílico, 20 com carcinoma papilar oxifílico e 22 com bócio nodular oxifílico. No exame anátomo-patológico encontraram-se 167 lesões nodulares com oxifilia porque em 14 tireóides havia 2 lesões oxifílicas concomitantes. Foram diagnosticados 4 adenomas associados a carcinoma e outros 4 eram adenomas oxifílicos duplos. Foi encontrada também associação de 6 casos de bócio nodular oxifílico a carcinoma (3 foliculares e 3 papilares oxifílicos). No entanto, os doentes com duas lesões diferentes foram incluídos no grupo de pior prognóstico.

Foram efectuadas correlações entre as variáveis da clínica e dos diagnósticos citológicos e do exame extemporâneo com o diagnóstico histológico final. Foram, igualmente, comparadas as várias lesões oxifílicas com os achados anátomo-patológicos, com os tipos de tratamento e as suas complicações e com os diferentes aspectos da evolução da doença.

Os resultados são apresentados em percentagens, médias e medianas. A comparação das médias das variáveis contínuas foi realizada pelos testes de ANOVA e de *t* de student e a comparação da distribuição dos casos pelos vários parâmetros pelo teste de χ^2 .

Por uma questão de simplificação de linguagem passa-se a referir como carcinoma aos carcinomas foliculares oxifílicos, adenoma aos adenomas foliculares oxifílicos, papilar aos carcinomas papilares oxifílicos e bócio aos bócios nodulares oxifílicos.

RESULTADOS

Cento e cinquenta e três doentes tiveram o diagnóstico anátomo-patológico definitivo de lesão nodular de células oxifílicas da tireóide. Cento e onze deste total de doentes tinham neoplasia folicular, 20 tinham carcinoma papilar e 22 tinham bócio nodular. Os tumores foliculares oxifílicos eram 26 carcinomas (23 %) e 85 adenomas (77 %).

Sexo e idade

A idade média dos 153 doentes era de 48,3 anos (mínima de 21 e máxima de 80) com cerca de dois terços dos casos situados ente a 4ª e a 6ª década (gráfico 1). Não se verificou diferença significativa entre a idade dos doentes do sexo feminino (média = 48,1; mediana = 47) e do sexo masculino (média = 49,3; mediana = 44).

A idade média do grupo dos carcinomas foliculares oxifílicos era de 56,3 anos (mínima 35 - máxima 79), significativamente superior à dos adenomas ($p = 0,001$) e à dos bócios nodulares ($p = 0,022$), que foi 45,9 anos (21-78) e 46,9 anos (22-71), respectivamente. Nos carcinomas papilares oxifílicos a idade média foi de 49,5 anos (28-80) e não se verificou diferença com significado estatístico para os outros tipos histológicos. A probabilidade de um tumor ser carcinoma, foi significativamente superior à de ser adenoma ($p = 0,031$), acima dos 50 anos (16/ 10 vs. 32/ 53).

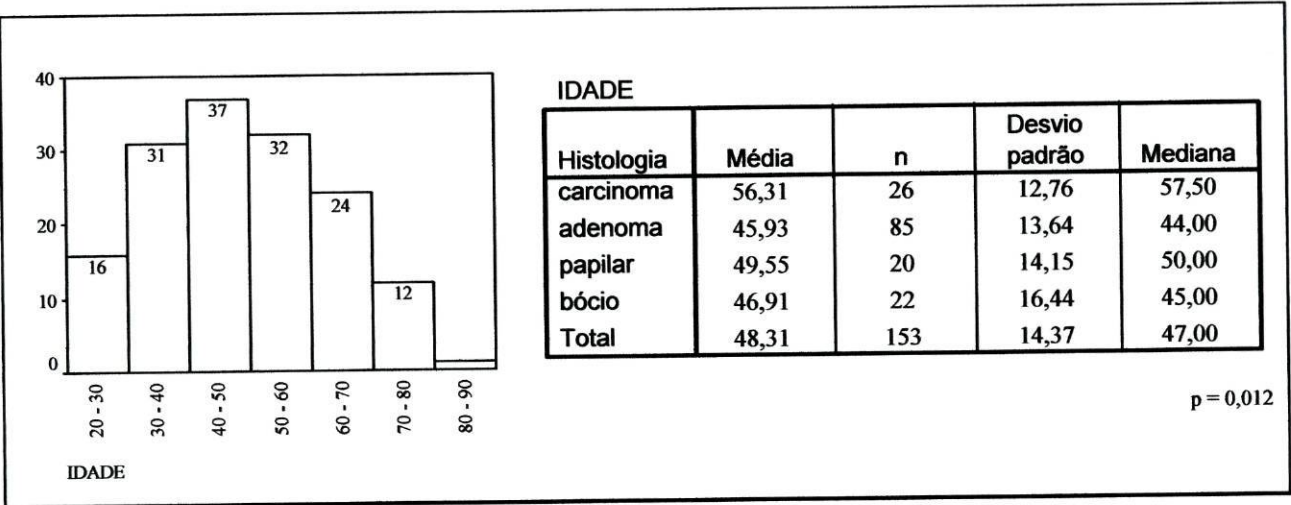


Gráfico 1: Distribuição etária dos doentes.

Tabela 1: Distribuição etária por tipo histológico.

Dos 153 doentes estudados 137 eram do sexo feminino (89,5%) e 16 do sexo masculino (10,5%) com um predomínio do sexo feminino em todos os grupos nosológicos (tabela 2 e gráfico 2). Eram do sexo feminino 84,6% dos doentes com carcinoma e 90,6 % dos doentes com adenoma oxifílicos, o que perfaz 89,2% de doentes do sexo feminino entre os tumores foliculares oxifílicos. No entanto, a percentagem de malignidade nestas neoplasias foliculares foi superior nos homens (33,3 % vs 22,2 %), apesar de a diferença não ter significado estatístico. Todos os doentes com carcinoma papilar e 81,8 % das doentes com bócio eram do sexo feminino.

	SEXO		Total
	feminino	masculino	
carcinoma	22	4	26
adenoma	77	8	85
papilar	20	0	20
bócio	18	4	22
Total	137	16	153

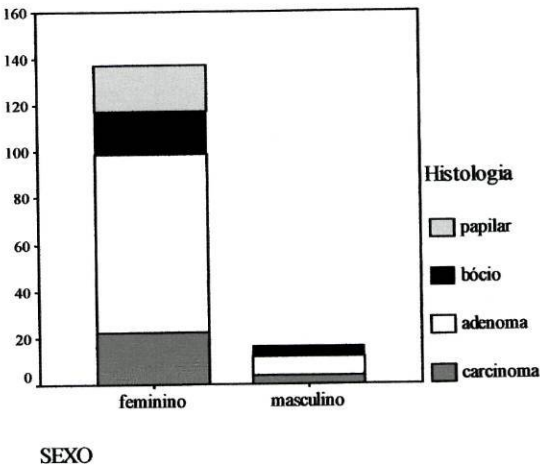


Tabela 2 e Gráfico 2: Distribuição dos doentes por sexo e por diagnóstico histológico.

Sintomas

O aparecimento de uma tumefacção cervical anterior foi o motivo principal de consulta médica e verificou-se em 74 % de todos casos e em 79% dos tumores oxifílicos. Numa doente com carcinoma papilar também havia uma adenomegalia cervical palpável. Em 36 doentes o nódulo era sub-clínico: “incidentaloma” ecográfico em 20 doentes (13,3 %) e encontrado na peça operatória em 16 tireoidectomias (10,7 %). A existência ou não de queixas foi diferente, com significado estatístico, nos diferentes tipos histológicos ($p=0,009$). Metade dos carcinomas papilares e cerca de 1/ 4 dos bócios foram achados. A frequência de carcinomas oxifílicos achados incidentais (7,7 %) foi menor que a de adenomas (21,7 %), mas sem significado estatístico. Os dados do modo de apresentação estão sumariados na tabela 3.

1ª QUEIXA	Carcinoma	Adenoma	Papilar	Bócio	Total
Tumefacção	24	64	10	15	113
Compressão	-	-	-	1	1
Hipertireoidismo	-	1	-	-	1
Achado ecográfico	2	12	4	2	20
Achado operatório	-	6	6	4	16
Total	26	83	20	22	150

Tabela 3: Modo de apresentação clínica.

Em 36 doentes havia sintomas compressivos locais com uma frequência semelhante nos adenomas e nos carcinomas (24,1 % vs. 26,9 %) e nos bócios (22,7 %). Só 15 % dos carcinomas papilares tinham nódulos compressivos. Verificaram-se percentualmente mais casos de disfonia e de dor nos carcinomas. Em 9 casos havia disfunção tireoideia (tabela 4).

SINTOMAS	Tumefacção	Compressão	Dor	Disfonia	Hipotireoidismo	Hipertireoidismo
Carcinoma (26)	24	7	4	4	0	0
Adenoma (83)	66	20	1	7	1	3
Papilar (20)	12	3	1	2	0	1
Bócio (22)	19	5	2	2	0	4
Total (151)	121	35	8	13	1	8

Tabela 4: Sintomatologia.

O conjunto global de doentes teve um tempo médio de manifestação clínica de 40 meses mas com uma mediana de apenas 24 meses (tabela 5). Não foram contabilizados os doentes com nódulos achados no acto operatório. Os carcinomas (quer foliculares quer papilares), comparativamente aos adenomas, tiveram uma duração de queixas menor (23 e 24 vs. 41 meses) mas a mediana de queixas foi semelhante e a diferença não foi estatisticamente significativa. Os doentes com bócio tiveram um período de sintomas, antes da intervenção cirúrgica, significativamente mais longo.

Duração de queixas (meses)	Média	Mediana	Mínima	Máxima
Carcinoma (25)	23	24	2	84
Adenoma (73)	41	23,5	2	264
Papilar (14)	24	20	3	80
Bócio (18)	74	60	3	204
Total (130)	40	24	2	264

Tabela 5: Duração de queixas.

p = 0,004

Antecedentes pessoais

Quinze doentes (1 carcinoma, 1 papilar, 4 bócios e 9 adenomas) tinham antecedentes de patologia benigna da tireóide, 9 dos quais tinham sido submetidos a tireoidectomia parcial. Nenhum doente tido sido submetido a irradiação cervical.

Havia história pessoal de patologia oncológica numa doente com adenoma (carcinoma gástrico operado) e em 2 doentes com carcinoma (um carcinoma da mama e um linfoma B).

Uma doente com adenoma tinha um prolactinoma medicado e outra um hiperparatireoidismo renal que foi operado no mesmo acto cirúrgico.

Antecedentes familiares

Antecedentes de patologia tireoideia foram encontrados em 36 doentes (23,5 %). O bócio era referido como patologia de familiares de 2 doentes com carcinoma folicular, de 18 com adenoma, de 5 com carcinoma papilar e de 6 com bócio. Dois doentes com carcinoma papilar tinham história familiar de carcinoma da tireóide (uma doente cujo pai faleceu por carcinoma anaplástico e cujo irmão foi operado a um microcarcinoma papilar, outra doente com um tio operado a uma neoplasia maligna não especificada). Uma doente com bócio tinha uma irmã operada a um carcinoma papilar da tireóide.

Três irmãs com tumores oxifílicos fazem parte desta série: duas tinham adenoma e uma tinha carcinoma oxifílico com invasão mínima.

Três doentes com adenoma familiar tinham familiares directos com patologia oncológica (2 com carcinoma da mama e outro com carcinoma do cólon e estômago), assim como uma doente com carcinoma papilar tinha 3 familiares (a mãe e 2 tios) com carcinoma do cólon.

Ecografia

No total de lesões avaliadas a ecografia revelou a presença de 77 nódulos únicos e 65 casos de multinodularidade (tabela 6). A presença de vários nódulos foi mais frequente nos casos de carcinoma papilar (75 %), bócio nodular (71 %) e carcinoma folicular (56 %) e menor nas ecografias de adenomas (28 %) conforme se pode observar no gráfico 3 e na tabela 6. Esta diferença entre os vários tipos histológicos e entre os carcinomas e adenomas teve significado estatístico (respectivamente $p < 0,001$ e $p = 0,001$).

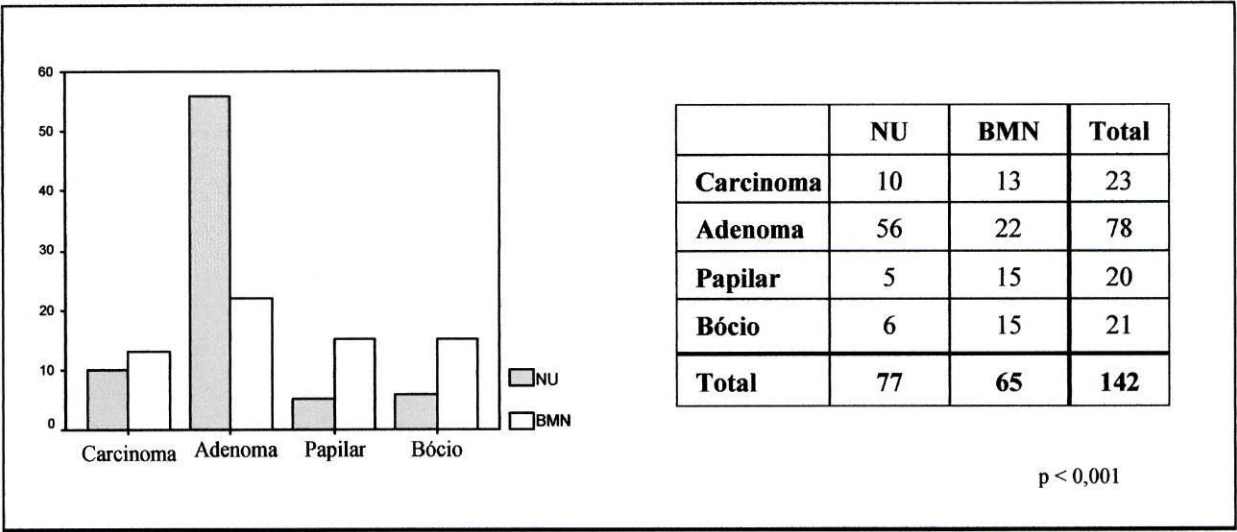


Gráfico 3 e Tabela 6: Avaliação das lesões por ecografia. Abreviaturas: NU: Nódulo único, BMN: Bócio nodular.

Cintilograma

O cintilograma tireoideu foi efectuado num reduzido número de casos. Foram avaliadas 11 lesões (7,2 %) e diagnosticados 7 nódulos frios e 4 nódulos quentes (tabela 7).

	Histologia			Total
	carcinoma	adenoma	bócio	
quente	0	2	2	4
frio	1	6	0	7
Total	1	8	2	11

Tabela 7: Avaliação das lesões por cintilograma

Citologia

Apenas 7 lesões desta série (6,3 %) não foram submetidas a biopsia por agulha fina (tabela 8). Não foram consideradas 16 das citologias efectuadas porque referiam-se à punção de outros nódulos que foram o motivo operatório. O resultado citológico mais frequente foi de tumor de células oxifílicas (66/ 132 = 50,0 %), sendo o tumor folicular o segundo resultado mais comum (31/ 132 = 25,0 %). O carcinoma papilar foi o diagnóstico citológico de 5 biopsias, mas em 2 casos o tumor era benigno. Em 8 casos houve suspeita de carcinoma papilar mas só um foi confirmado. Noutro caso, o relatório citológico rotulou como benigno um carcinoma oxifílico.

A citologia colocou sempre a indicação cirúrgica nos carcinomas oxifílicos (excepto no caso referido) e nos carcinomas papilares em que os relatos citológicos se dividiram entre papilar e indeterminado (oxifílico e folicular). O diagnóstico citológico de tumor oxifílico foi mais frequente nos carcinomas (73,1 %), que nos adenomas (53,0 %), nos papilares (33,3 %) e nos bócios (23,8 %). Estas diferenças, no entanto, não foram estatisticamente significativas.

	histologia				Total
	carcinoma	adenoma	papilar	bócio	
<i>outro nódulo</i>	0	6	5	5	16
oxifílico	17	40	5	4	66
folicular	4	20	3	4	31
papilar	0	2	3	0	5
NEFV	1	1	0	2	4
neoplasia	1	0	0	0	1
benigno	1	5	0	3	9
inconclusiva	0	5	1	2	8
oxifílico/ papilar ?	2	2	1	1	6
folicular/ papilar ?	0	2	0	0	2
Total	26	83	18	21	148

Tabela 8: Correlação entre a citologia e o exame histopatológico definitivo. Abreviaturas: NEFV: Nódulo de estrutura folicular variável.

Exame extemporâneo

Foram efectuados 38 exames extemporâneos (tabela 9). Dos 13 realizados em neoplasias malignas, só 2 diagnosticaram malignidade: uma variante oxifílica de carcinoma papilar (citologicamente suspeito de carcinoma papilar com células oxifílicas, mas que apresentava invasão peri-tireoideia evidente) e um carcinoma folicular oxifílico (citologia de tumor de células oxifílicas). Num caso o exame histológico per-operatório diagnosticou erradamente como carcinoma um adenoma.

	histologia				Total
	carcinoma	adenoma	papilar	bócio	
oxifílico	4	13	3	2	22
folicular	4	8	0	0	12
papilar	0	0	1	0	1
carcinoma	0	1	0	0	1
ca oxifílico	1	0	0	0	1
benigno	0	1	0	0	1
TOTAL	9	23	4	2	38

Tabela 9: Correlação entre o exame extemporâneo e o exame histopatológico definitivo.

Exame anátomo-patológico

Foram identificadas 167 lesões nodulares com oxifilia na série global de 153 doentes (tabelas 10 e 11). Foram diagnosticados 26 carcinomas oxifílicos (16 com invasão mínima e 10 com invasão extensa), 93 adenomas oxifílicos (4 dos quais associados a carcinoma e outros 4 eram adenomas oxifílicos duplos), 20 variantes oxifílicas de carcinoma papilar e 28 bócio nodulares com oxifilia (3 casos em associação a carcinoma folicular oxifílico e outros 3 a papilar oxifílico). Registou-se 30,1% de malignidade (46 em 153) entre todas as lesões nodulares oxifílicas e 23,4% entre as lesões foliculares oxifílicas (26 em 111).

O estudo histológico mostrou 1 carcinoma oxifílico multifocal e bilateral e 4 carcinomas papilares multifocais, dos quais 2 bilaterais. Encontraram-se 4 adenomas duplos e os bócio eram multifocais em 64,4 % dos casos. Esta diferença obteve significado estatístico no global ($p < 0,001$) mas entre adenoma e carcinoma não. Havia alterações degenerativas em 42,3 % dos carcinomas e em 35,5 % dos adenomas mas a diferença também não foi estatisticamente significativa. Entre os carcinomas papilares, 2 tinham células altas e invasão extensa de tecidos vizinhos, um dos quais era bilateral e com metástases ganglionares. Outro carcinoma papilar tinha 1 gânglio metastizado e outros dois tinham invasão focal da cápsula. Três dos papilares eram do tipo Warthin, de pequenas dimensões, em tireóides com bócio multinodular adenomatoso.

HISTOLOGIA	Multifocalidade (U/ M/ B)	Características	Invasão	N +
Carcinoma (26)	25/ 0/ 1	11 com alterações degenerativas	10 extensa 16 mínima	0
Adenoma (93)	85/ 4/ 0	33 com alterações degenerativas	-	-
Papilar (20)	16/ 2/ 2	3 tipo Warthin, 2 c/ células altas	2 extensa 2 capsular focal	2
Bócio (28)	10/ 7/ 11	1 com transformação mucínica	-	-
Total (167)	136/ 13/ 14	44 com alterações degenerativas ($p = ns$)	12 extensa 18 mínima	2

Tabela 10: Características histopatológicas das lesões. Abreviaturas: U: único, M: múltiplo unilateral, B: bilateral. N +: metástases ganglionares.

A análise histopatológica detectou patologia oxifílica associada em 58 tireóides (37,9 %), referente sobretudo a tireoidite linfocítica (36,6 % das peças operatórias), além dos casos de adenoma e bócio anteriormente referidos (tabela 12). A tireoidite foi mais vezes encontrada em associação a carcinoma papilar (65 %), do que a carcinoma ou adenoma oxifílico (46,2 e 31,0% respectivamente). A presença concomitante de bócio nodular oxifílico e tireoidite linfocítica foi pouco frequente (18,2%). Estas diferenças tiveram significado estatístico ($p = 0,007$).

Lesões oxifílicas associadas	Adenoma	BMN	Tireoidite Linfocítica	Não
Carcinoma (26)	4	3	12	12
Adenoma (85)	4	0	27	58
Papilar (20)	0	3	13	7
Bócio (22)	0	-	4	18
Total	8	6	56	95

Tabela 11: Lesões oxifílicas concomitantes. Abreviaturas: BMN: bócio multinodular, Ca: carcinoma.

A presença de patologia tireoideia não oxifílica também foi observada em 71 das peças operatórias (46,4%), principalmente bócio nodular (30,8%) e microcarcinomas papilares (19,0 %) concomitantes (tabela 12). A associação de bócio e de carcinomas aos vários tipos histológicos foi muito diferente e com significado estatístico ($p = 0,04$ e $0,042$, respectivamente). O bócio estava associado apenas a 25,9 % dos adenomas e a 19,2 % dos carcinomas, mas acompanhava 45 % dos papilares oxifílicos. De um modo semelhante os carcinomas papilares comuns, sobretudo se inferiores a 10 mm, associavam-se frequentemente aos carcinomas papilares com células oxifílicas e ao bócio nodular oxifílico (45,0 % e 45,5 % dos casos, respectivamente). Por outro lado a associação a neoplasias foliculares oxifílicas foi muito menos marcada (19,1 % a carcinomas e 18,8 % a adenomas). De realçar o caso de um doente que tinha um carcinoma folicular oxifílico, um microcarcinoma medular, um carcinoma papilar e bócio multinodular adenomatoso.

Lesões não oxifílicas associadas	Adenoma folicular	Bócio	Ca papilar < 10 mm/ > 10 mm	Ca medular < 10 mm
Carcinoma (26)	2	5	4 / 1	1
Adenoma (85)	4	22	12/ 4	1
Papilar (20)	1	9	5/ 2	0
Bócio (22)	0	11	8/ 2	0
Total	7	47	29/ 9	2

Tabela 12: Lesões não oxifílicas concomitantes. Abreviaturas: Ca: carcinoma.

Tamanho

O tamanho das lesões foi determinado com base nas dimensões macroscópicas medidas no exame anátomo-patológico. No bócio multinodular considerou-se o tamanho do nódulo maior descrito. As dimensões das 158 lesões oxifílicas mensuradas variaram entre 2 e 85 mm com uma média de 28 mm (tabela 13). Vinte e sete por cento dos nódulos tinham um tamanho superior ou igual a 40 mm e correspondiam a 42% dos carcinomas (50% dos carcinomas com invasão mínima), 28% dos adenomas, 20% dos carcinomas papilares e 12% dos bócio (tabela 14). Estas diferenças não obtiveram significado estatístico.

Os carcinomas, comparativamente aos adenomas, tiveram tamanho ligeiramente superior (34 vs. 29 mm). Os nódulos de bócio tiveram dimensões menores (27 mm) e os carcinomas papilares eram ainda mais pequenos em média (20 mm). Houve uma diferença com significado estatístico entre o tamanho dos vários tipos histológicos no global ($p = 0,049$). No entanto, as diferenças estatisticamente significativas ocorreram apenas entre o carcinoma papilar e os carcinomas e adenomas foliculares ($p = 0,008$ e $0,024$ respectivamente).

Treze por cento dos nódulos eram infra-centimétricos. Os 2 microcarcinomas oxifílicos tinham invasão mínima e foram achados ecográficos. Os 6 microcarcinomas papilares oxifílicos também foram achados (3 ecográficos e 3 operatórios). Havia 13 microadenomas oxifílicos: 6 lesões únicas (3 achados ecográficos e 3 achados operatórios) e 7 associados a outra patologia oxifílica (3 a carcinoma e 4 a adenoma). O outro adenoma associado a patologia nodular oxifílica era maior de 10 mm (25 mm). Por outro lado, dos nódulos de bócio oxifílicos descritos como lesão associada, só 1 era infra-centimétrico. Não se encontrou diferença estatística nestas variações de frequências.

T

Histologia	Média	n	Mínimo	Máximo	Mediana
carcinoma	33,50	26	8	60	30,00
adenoma	29,41	87	2	85	25,00
papilar	19,80	20	6	50	15,00
bócio	26,52	25	7	65	21,00
Total	28,41	158	2	85	25,00

Tabela 13: Análise do tamanho das lesões. $p = 0,049$

Tamanho (mm)	≥ 50 mm	≥ 40 mm	≥ 30 mm	≤ 10 mm
Carcinoma (26)	6 (23 %)	11 (42%)	15 (58 %)	2 (8 %)
Adenoma (87)	16 (18 %)	24 (28 %)	40 (46 %)	13 (15 %)
Papilar (20)	1 (5 %)	4 (20 %)	5 (25 %)	6 (30 %)
Bócio (25)	4 (16 %)	3 (12 %)	6 (24 %)	3 (12 %)
TOTAL (n= 158)	25 (16 %)	42 (27 %)	66 (42 %)	20 (13 %)

Tabela 14: Análise do tamanho das lesões. $p = ns$

Tratamento

Cirurgia

Realizaram-se 88 lobectomias com istmectomia, 12 tireoidectomias subtotais, 44 tireoidectomias totais e 9 totalizações de tireoidectomias, que corresponderam, respectivamente, a 57,5 %, 7,8%, 28,8 % e 5,8 % do total de procedimentos (tabela 15). As totalizações referem-se a reintervenções de doentes operados anteriormente por outra patologia. Três das lobectomias foram totalizadas no mesmo acto operatório por indicação do exame extemporâneo. Foram completadas, posteriormente, outras 11 lobectomias (12,5%) após o exame histopatológico definitivo ter diagnosticado 4 carcinomas papilares e 6 carcinomas foliculares oxifílicos (4 com invasão extensa e 2 com invasão mínima) e um carcinoma papilar clássico concomitante a adenoma oxifílico.

Foram submetidos a tireoidectomia total (num ou 2 tempos), 18 dos 26 doentes (58 %) que tiveram o diagnóstico final de carcinoma folicular (incluindo todos os extensamente invasivos) e 13 dos 20 doentes (65%) com carcinoma papilar oxifílico. Efectuou-se apenas um esvaziamento cervical central e unilateral por carcinoma papilar oxifílico. Noutra doente procedeu-se a epineuorrafia do recorrente após secção deliberada do mesmo por invasão extensa. Em cerca de metade dos doentes com bócio e em cerca de um quarto dos doentes com adenoma, foi realizada a exérese total da glândula tireoideia.

	CIRURGIA				Total
	lobectomia	Txsubtotal	TxTotal	Totalização	
carcinoma	14	3	8	1	26
adenoma	58	5	17	5	85
papilar	7	1	11	1	20
bócio	9	3	8	2	22
Total	88	12	44	9	153

Tabela 15: Tipos de tireoidectomia efectuadas. Abreviaturas: Tx: tireoidectomia.

Iodo radioactivo

Foram efectuados cintilogramas de pesquisa com iodo radioactivo em 16 doentes com carcinoma oxifílico (9 com invasão extensa e 7 com invasão mínima), dos quais 13 fizeram posteriormente terapêutica ablativa (8 com invasão extensa e 5 com invasão mínima). Foram efectuados cintilogramas de pesquisa com iodo radioactivo em 12 doentes com carcinoma papilar oxifílico, dos quais 10 fizeram posteriormente terapêutica ablativa. Uma das doentes apresentou captação cervical e no ilíaco e aguarda a realização de cintilograma de pesquisa após terapêutica. Numa outra doente foi efectuada uma 2ª dose terapêutica, para eliminar um coto tireoideu restante.

A doente com adenoma oxifílico e carcinoma papilar comum também fez ablação com I¹³¹.

Morbilidade

Temporária

Registaram-se 10 hipocalcemias transitórias (2 por carcinoma, 3 por adenoma, 3 por carcinoma papilar e 2 por bócio nodular) após tireoidectomia total e uma paresia temporária da corda vocal após tireoidectomia subtotal por carcinoma folicular.

Um doente com carcinoma folicular teve que ser reoperada por hematoma local e foram aspirados 2 hematomas subcutâneos após tireoidectomia por adenoma folicular.

Uma doente teve aspiração de vômito, sem consequências, durante a anestesia de um adenoma folicular.

Definitiva

Verificaram-se 2 casos de paralisia da corda vocal por carcinoma folicular oxifílico: um após lobectomia e istmectomia de uma neoplasia de 60 mm minimamente invasiva e outro após totalização de tireoidectomia subtotal por recidiva no coto de carcinoma com invasão extensa.

Verificaram-se outros 2 casos de paralisia da corda vocal após tireoidectomia total por carcinoma papilar oxifílico: numa doente submetida a tireoidectomia total por um tumor de 50 mm extensamente invasivo com atingimento do nervo recorrente e que se complicou igualmente com abscesso da ferida operatória e numa doente com insuficiência cardíaca congestiva e D.P.C.O. que tinha um carcinoma papilar oxifílico de 12 mm e um carcinoma papilar folicular capsulado de 60 mm concomitante, submetida a tireoidectomia total e que se complicou igualmente com descompensação cárdio-respiratória.

A disfonia resultante das lesões dos recorrentes foi corrigida quase totalmente com terapia da fala.

Verificou-se um caso de hipoparatiroidismo definitivo após a tireoidectomia total por adenoma folicular oxifílico e carcinoma papilar clássico contralateral, ambos com 30 mm e outro caso associado a paresia temporária da corda vocal numa doente submetida a tireoidectomia total e esvaziamento cervical central e lateral direito, por carcinoma papilar oxifílico bilateral de 45 e 15 mm, com invasão dos tecidos vizinhos e metástases ganglionares. Ambos os casos foram controlados facilmente com suplementos de cálcio e vitamina D3.

Mortalidade

Verificou-se uma morte por insuficiência cardíaca descompensada no pós-operatório imediato de um adenoma oxifílico.

Follow-up

O seguimento dos doentes foi conseguido em 78,4 % dos casos (tabela 16). A grande maioria dos doentes perdidos tinham o diagnóstico de adenoma. Dois carcinomas perderam-se para *follow-up* após 87 e 118 meses de seguimento, sem evidência de doença na última consulta registada. Com *follow-up* médio de 42,1 meses (1-173) só se registaram recidivas em doentes com carcinoma oxifílico:

- 1) Doente do sexo feminino, de 74 anos, submetida a tireoidectomia total por carcinoma extensamente invasivo com 43 mm (AMES: alto risco; TNM: Estadio III). Fez terapêutica com I^{131} , mas sofreu uma recidiva justa-traqueal aos 65 meses do pós operatório. Foi efectuada exérese de recorrência e actualmente encontra-se bem e sem evidência de doença 12 meses após a 2ª cirurgia.
- 2) Doente do sexo feminino, de 47 anos, submetida a tireoidectomia subtotal por carcinoma extensamente invasivo, multifocal e bilateral (AMES: baixo risco; TNM: Estadio II) (figura 4). Fez terapêutica com I^{131} , mas aos 25 meses teve recidiva no coto tireoideu (polo superior direito), pelo que foi submetida a totalização de tireoidectomia. A peça apresentava 2 nódulos de carcinoma. Actualmente encontra-se bem após 72 meses de seguimento.
- 3) Doente do sexo feminino, de 49 anos, submetida a lobectomia tireoideia totalizada posteriormente por carcinoma de 50 mm com invasão extensa (AMES: baixo risco; TNM: Estadio II). Apresentava igualmente adenoma oxifílico de 5 mm. Fez terapêutica com I^{131} , mas aos 26 meses teve recidiva a distância com metástases lombares tratadas com radioterapia e faleceu.
- 4) Doente de sexo feminino, de 65 anos, submetida a lobectomia por carcinoma de 50 mm com invasão mínima e áreas necrobióticas (AMES: alto risco; TNM: Estadio II). Sessenta meses depois teve novo tumor folicular, no lobo contralateral e foi proposta para reintervenção mas faleceu de causa indeterminada.
- 5) Doente de 64 anos, submetida a lobectomia por carcinoma com invasão mínima de 30 mm (AMES: baixo risco; TNM: Estadio II), com bócio nodular associado teve, 36 meses depois, um tumor oxifílico contralateral. A histopatologia da totalização de tireoidectomia revelou a presença de 3 nódulos de BMN oxifílico. Actualmente encontra-se bem, 62 meses após a reintervenção.

Oitenta e seis vírgula sete por cento dos 120 doentes encontra-se vivo e sem evidência de doença. Os dados noutros 10 doentes não permitem definir se apresentam ou não recidiva.

FOLLOW- UP	Carcinoma	Adenoma	Papilar	Bócio	TOTAL
Duração média mínimo-máximo (meses)	54,7 4-173	43,5 1-153	32,9 4-97	36,2 1-168	42,1 1-173
Recidiva	1 Metástase a distância: RT. 4 Tumores oxifílicos: 3 operadas = 2 Ca e 1 BMN	0	0	0	1 Metástase a distância: RT. 4 Tumores oxifílicos: 3 operadas = 2 Ca e 1 BMN
Estado Actual	19 VSD 3 V 1 FPD 1 FCD 2 P	53 VSD 4 V 2 FSD 26 P	19 VSD 1 FSD	15 VSD 1 V 1 FSD 5 P	104 VSD 10 V 4 FSD 1 FPD 1 FCD 33 P

Tabela 16: Seguimento e estado actual. Abreviaturas: Ca: carcinoma, BMN: bócio multinodular, VSD: vivo sem doença, V: Vivo, FSD: falecido sem doença, FCD: falecido com doença, FPD: falecido pela doença, P: perdido para *follow-up*.

Carcinoma folicular oxifílico

Foram comparados os dados dos carcinomas com invasão mínima e extensa (tabela 17). Estes últimos surgiram em maior percentagem de doentes do sexo feminino ($p = ns$), tinham uma duração de queixas maior ($p = 0,003$), mais vezes sintomas locais ($p = ns$), mais patologia tireoideia associada ($p = 0,001$) e um comportamento mais agressivo. Não se verificaram diferenças em relação à idade dos doentes, a exames subsidiários e a características do tumor: tamanho e alterações degenerativas.

Carcinoma Oxifílico (n = 26)	Invasão Mínima (n = 16)	Invasão Extensa (n = 10)
Idade (anos)	54,7	58,9
Sexo (M / H)	13/ 3	9/ 1
Duração de Queixas (meses)	14,4	36,8
Sintomas (locais/ tumefacção/ achado)	3/ 14/ 2	7/ 10/ 0
Tamanho (mm)	35 (8-60) 8 ≥ 40 mm (50 %) 2 ≤ 10 mm (13 %)	31 (15-55) 3 ≥ 40 mm (30 %) 0 ≤ 10 mm (0 %)
Ecografia (NU / BMN)	5/ 8	5/ 5
Citologia (Ox/ Fol/ Ca/ Col)	13/ 2/ 1/ 0	6/ 3/ 0/ 1
Extemporâneo (TOx / TFol / CaOx)	2/ 3/ 0	2/ 1/ 1
Histopatologia:	Alterações degenerativas: 6	Alterações degenerativas: 5
Histopatologia: Lesões oxifílicas associadas	1 adenoma 1 bócio nodular 6 tireoidites linfocíticas	3 adenomas 2 bócios nodulares 6 tireoidites linfocíticas
Histopatologia: Outra patologia associada	1 microcarcinoma papilar 1 adenoma 2 bócios nodulares	1 microcarcinoma medular 1 carcinoma papilar 3 microcarcinomas papilares 4 bócios nodulares
Cirurgia (L / ST / TT / Tz)	10/ 1/ 5/ 0	4/ 2/ 3/ 1
Totalização de Tireoidectomia	2	4
Iodo ¹³¹ (pesquisa / tratamento)	7/ 5	9/ 8
Follow-up (meses)	56,4	58,9
Recidiva	1 BMN oxifílico operado 1 tumor oxifílico não operado	3 Ca oxifílico: 2 Operadas, 1 RT
Estado Actual	14 VSD 1 FCD 1 P (87 m)	8 VSD 1 FPD 1 P (118 m)

Tabela 17: Comparação dos carcinomas oxifílicos. Abreviaturas: NU: nódulo único. BMN: bócio multinodular. TOx: tumor oxifílico. TFol: tumor folicular. CaOx: carcinoma oxifílico L: Lobectomia com istmectomia. ST: tireoidectomia subtotal. TT: tireoidectomia total. Tz: totalização de tireoidectomia, RT: radioterapia, VSD: vivo sem doença, FCD: falecido com doença, FPD: falecido pela doença, P: perdido para *follow-up*.

DISCUSSÃO

Os tumores oxifílicos ou de Hürthle da tireóide têm sido, ao longo de várias décadas, um dos assuntos mais controversos da cirurgia endócrina, no que diz respeito à origem, designação, classificação, diagnóstico, definição de malignidade, tratamento, prognóstico e evolução tumoral.

As células oxifílicas estão descritas em vários órgãos, mas sobretudo nas glândulas endócrinas, nas glândulas salivares e nos parênquimas.^{14, 15, 16, 17} Surgem caracteristicamente em tecidos e tumores com baixo índice proliferativo e reduzido *turnover*.^{15, 18} Em 1988 a OMS⁶ classificou os tumores oxifílicos da tireóide como variantes de carcinoma ou de adenoma foliculares, mas desde então vários autores têm apresentado evidência de que poderiam ser classificados separadamente.^{38, 44, 47, 54-61} São definidos como nódulos capsulados constituídos, na sua maioria, por células oxifílicas.^{9-11, 26, 51-53, 59}

Não há síndromos endócrinos conhecidos relacionados, mas está descrito um gene, numa família, *thyroid tumors with cell oxyphilia* (TCO), transmitido de um modo autossómico dominante e mapeado por “linkage” no cromossoma 19p13.2.⁸¹⁻⁸³ Vários genes, como o GRIM-19, envolvidos no metabolismo mitocondrial e na via de morte celular, que alegadamente estão relacionados com a tumorigénese das neoplasias oxifílicas, encontram-se nesse *locus*.⁹³ Máximo et al. encontrou mutações somáticas do GRIM-19 em 16% de tumores oxifílicos esporádicos e uma mutação germinativa numa doente desta série com carcinoma papilar oxifílico e bócio multinodular oxifílico (dados não publicados). A história familiar deve ser avaliada cuidadosamente com o objectivo de encontrar famílias com lesões oxifílicas suspeitas de ter uma alteração genética responsável pela patologia tireoideia, sobretudo em jovens com tumores múltiplos.³³ Neste caso deve-se efectuar a pesquisa de mutações somáticas nos nódulos e que, se for positiva, deve ser procurada seguidamente no sangue periférico da doente (mutação germinativa).

A tireóide pode ser sede de lesões oxifílicas quer sejam nodulares ou não. A oxifilia resulta da agressão à célula folicular, por um factor ambiental ou por uma mutação, que origine um acúmulo compensador de mitocôndrias no citoplasmasma.^{15, 32, 33} A oxifilia pode ser classificada em primária ou secundária.¹⁵ Na oxifilia primária a transformação neoplásica é posterior à transformação da célula folicular em oxifílica, de modo que a maioria das células tumorais são oxifílicas.^{15, 33} O tecido peritumoral tem também alterações mitocondriais e pode ter oxifilia em menor quantidade.^{15, 17} Na oxifilia secundária, pelo contrário, esta transformação é uma metaplasia oxifílica³⁶ que acontece como reacção do tireócito a uma agressão crónica ou a uma mutação num tecido primariamente neoplásico.¹⁵

Os tumores com oxifilia primária podem ser benignos (adenomas foliculares oxifílicos) ou malignos (carcinomas foliculares oxifílicos, subdivididos em minimamente ou extensamente invasivos, consoante a extensão da invasão da cápsula ou vascular e carcinomas papilares oxifílicos). A oxifilia secundária surge na tireóide normal de idosos, em lesões benignas como o bócio nodular oxifílico e em patologia maligna como o carcinoma papilar.^{15, 32, 33, 37} O carcinoma papilar oxifílico é um tumor maligno composto por células oxifílicas com aspecto nuclear de carcinoma papilar.^{8, 15, 33, 37, 42, 43}

Os adenomas e os adenomas oxifílicos atípicos não recorrem nem metastizam^{22, 36, 52, 71, 108} e os carcinomas oxifílicos com invasão mínima comportam-se como adenomas.^{66, 60, 69, 153} Os carcinomas com invasão extensa são considerados agressivos, com mau prognóstico, elevada recorrência e mortalidade.^{53, 66, 116, 155}

A determinação pré ou per-operatória de malignidade não tem sido exequível e os critérios de prognóstico que possam ajudar na definição do tratamento não são consensuais e habitualmente só são passíveis de avaliação após a remoção cirúrgica do tumor. Por esta razão vários estudos tem abordado as diferentes variáveis pressupostamente com importância para o diagnóstico e prognóstico, mas nenhuma característica clínica ou patológica parece ser preditiva da mortalidade.⁵⁴

Os factores de ordem clínica e os achados da ecografia tireoideia apesar de sugestivos são muito pouco sensíveis e específicos e não diferenciam as neoplasias benignas das malignas.^{36, 132} A cintigrafia tireoideia também não distingue as lesões com uma acuidade aceitável.³⁶

A biópsia aspirativa por agulha fina é o método auxiliar de diagnóstico "gold standard" para a avaliação do nódulo solitário da tireóide. No entanto, os resultados citológicos numa percentagem importante são considerados indeterminados e incluem as neoplasias de células de Hürthle.¹³⁷⁻¹³⁹

Embora alguns autores^{7, 26, 141} refiram que certas características permitem diferenciar os tumores das lesões não neoplásicas, a citologia é limitada na definição do tipo de tumor e da presença de malignidade.^{16, 26, 39, 42, 55, 66, 104, 119, 141} Segundo alguns autores, a avaliação de oncogenes e genes oncosuppressores ou ainda da galectina-3 poderia possibilitar o diagnóstico de malignidade nos aspirados^{124, 142} e a análise de alterações cromossómicas poderia diferenciar tumores oxifílicos de não oxifílicos e benignos de malignos.^{55, 104} O exame extemporâneo per-operatório do nódulo suspeito é um método cujo uso hoje em dia não é considerado, na maior parte dos centros, de interesse para o diagnóstico da patologia tireoideia, pela sua capacidade limitada em fornecer informação.^{36, 55, 76, 145} Outros critérios como o tamanho do tumor também não têm contribuído para o esclarecimento definitivo das questões levantadas.⁵⁴

Sendo assim, o diagnóstico do tipo de lesão nodular oxifílica, a definição de malignidade e a determinação do prognóstico só são dados inequivocamente pelo exame anátomo-patológico definitivo e eventualmente por estudo cintigráfico pós-operatório. Os únicos critérios inequívocos de malignidade são a invasão capsular ou vascular e metástases ganglionares ou a distância.^{16, 26, 49, 54, 56-58,}

⁷¹ No entanto, a extensão da ressecção glandular deveria ser diferente consoante o tipo histológico da neoplasia mas, uma vez mais, a ausência de critérios pré ou per-operatórios condiciona a realização frequente, de tireoidectomias em dois tempos, nos carcinomas com invasão extensa.

O tratamento dos carcinomas é primariamente cirúrgico, uma vez que as outras modalidades terapêuticas não parecem ser efectivas.^{26, 54, 66} Nos casos em que são evidentes, intra-operatoriamente, nódulos em ambos os lobos, invasão capsular ou de tecidos vizinhos ou adenomegalias metastizadas, deve proceder-se a tireoidectomia total^{26, 33, 127} Esta intervenção está igualmente indicada nos doentes com história de irradiação cervical⁸⁰ e nos casos familiares.^{33, 83} Na presença de nódulo único sem evidência de malignidade, está indicada a lobectomia com istmectomia sem exame extemporâneo.^{52,77} A tireoidectomia deve ser totalizada se o resultado anátomo-patológico definitivo revelar carcinoma com invasão extensa^{69, 80} ou de alto risco.⁷⁷ Está indicado efectuar esvaziamento cervical central ou radical modificado se houver adenomegalias positivas macroscópicas.^{16, 24, 26, 36, 61, 80} No pós-operatório deve efectuar-se um cintilograma de pesquisa com I¹³¹ para a eventualidade de haver captação e neste caso deve administrar-se uma dose terapêutica de iodo radioactivo.¹³³

O tratamento das recorrências (cervicais ou não) consiste primariamente na sua exérese cirúrgica,^{30, 134} com bons resultados clínicos e com aumento da sobrevida.^{36, 61, 157}

Na série de 153 doentes que estudamos registou-se 30,1% de malignidade entre todas as lesões nodulares oxifílicas e 23,4 % entre as lesões foliculares oxifílicas, valores que se situam entre os 10 a 35 % de carcinomas entre os tumores oxifílicos, apresentadas na maioria das séries.^{16, 24, 26, 52, 67, 70-73, 141} As diferenças poderiam dever-se a factores geográficos (zonas endémicas de bócio) e a selecção de carcinomas para centros de referência ou por erros de amostragem ou de diagnóstico.^{36, 41, 49} A idade média era de 48,3 anos, com a maioria dos doentes situados entre a 4ª e a 6ª década, o que também corresponde aos dados apresentados na literatura.^{26, 36, 70} Não se verificou diferença entre a idade média dos doentes do sexo feminino e do sexo masculino (48,1 e 49,3 anos respectivamente). Todos os doentes com carcinoma folicular oxifílico tinham mais de 35 anos e a idade média era significativamente superior à dos adenomas foliculares oxifílicos e dos bócios nodulares. Também estes dados são concordantes com a maioria dos relatados para os tumores foliculares oxifílicos (tabela 18). Nos carcinomas papilares oxifílicos a média era de 49,5 anos, não muito inferior à apresentada por Herrera (51 anos)⁴⁷ e algo superior à relatada por Beckner (44,1 anos).⁵⁰

IDADE (anos)	Carcinoma	Adenoma
Janser ²⁴	50	44
Sugino ⁷⁷	51,6	52,4
Lopez-Penabad ⁶⁷	52	43
McDonald ⁶⁶	53	-
Johnson ⁷⁸	53	44,7
Muro-Cacho ¹⁰	55	45
Sanders ⁶⁹	55	-
Wasvary ⁷⁹	55,8	54,1
Chen ⁵²	56	48
Gonzalez-Campora ⁴⁹	-	48
Dahl ⁷⁶	58	53
Cirurgia 3, 4 e B	56,3	45,9

Tabela 18: Idade média dos doentes com tumores oxifílicos

Dos 153 doentes estudados, 89,5 % eram do sexo feminino e 10,5% do sexo masculino com um predomínio marcado do sexo feminino em todos os grupos histológicos. Todos os doentes com carcinoma papilar eram do sexo feminino. Neste tipo histológico de carcinoma, Herrera⁴⁷ encontrou 63,6% de doentes do sexo feminino e Beckner⁵⁰ relatou também um predomínio com uma proporção de 3,9/ 1. Entre os tumores foliculares oxifílicos, 89,2% eram do sexo feminino, no entanto, a percentagem de malignidade das neoplasias foliculares oxifílicas foi superior nos homens, apesar de a diferença não ter significado estatístico. Estes valores assim como a distribuição por sexo em cada tipo histológico de tumor folicular oxifílico situaram-se dentro dos reportados por outros autores (tabelas 19 e 20).

SEXO FEMININO (%)	Ca	Adenoma	Total
Sugino ⁷⁷	65	86	82,5
Dahl ⁷⁶	67	88	79
Sanders ⁶⁹	68	-	-
Chen ⁵²	85	92	89
Gonzalez-Campora ⁴⁹	90	87,5	88,5
Cirurgia 3, 4 e B	84,6	90,6	89,2

Tabela 19: Distribuição por sexo em cada tipo histológico.
Abreviaturas: Ca: carcinoma

SEXO/ Ca (%)	Masculino	Feminino
Sugino ⁷⁷	39	13
Dahl ⁷⁶	67	36
Wasvary ⁷⁹	40	8
Chen ⁵²	50	33
Cirurgia 3, 4 e B	33,3	22,2

Tabela 20: Percentagem de malignidade por sexo.
Abreviaturas: Ca: carcinoma

O aparecimento de uma tumefacção cervical anterior foi o motivo principal de consulta médica e verificou-se em 79% dos tumores oxifílicos. McDonald ⁶⁶ e Arganini ⁸⁰ encontraram, respectivamente, 78 % e 82 % de nódulos únicos como forma de apresentação dos tumores oxifílicos. Não tivemos qualquer caso de tumor folicular oxifílico com metástases ganglionares como primeira manifestação da doença e apenas numa doente com carcinoma papilar havia também uma adenomegalia cervical palpável. Com o uso crescente da ecografia, são cada vez mais frequentes os nódulos subclínicos, o que sucedeu em 13,3 % dos nossos doentes. Também contabilizamos 16 lesões nodulares na peça operatória de tireoidectomias (10,7%), mas nenhum era carcinoma oxifílico. A frequência de carcinomas oxifílicos achados incidentais (7,7%) foi menor que a de adenomas (21,7%) mas sem significado estatístico. De realçar que metade dos carcinomas papilares foram achados.

Embora a maioria dos tumores oxifílicos sejam assintomáticos, os nódulos de grande dimensão e os carcinomas invasivos podem dar sintomas obstrutivos locais. ^{26, 126} Em 36 doentes desta série havia sintomas compressivos com uma frequência semelhante nos adenomas e nos carcinomas (24,1% vs 26,9%) e nos bócio (22,7%). No entanto, só 15% dos carcinomas papilares tinham nódulos compressivos. Os outros sintomas foram muito menos frequentes e encontramos 9 casos de disfunção tireoideia (mas só 1 em carcinoma: papilar associado a bócio multinodular com vários anos de evolução). Esta observação é semelhante à percentagem relatada por Arganini (10%). ⁸⁰

O conjunto global de doentes teve um tempo médio de manifestação clínica de 40 meses. Os doentes com bócio tiveram um período de sintomas, antes da intervenção cirúrgica, significativamente mais longo. Os carcinomas (quer foliculares quer papilares), comparativamente aos adenomas, tiveram uma duração de queixas menor (23 e 24 vs 41 meses, respectivamente) mas a mediana de queixas foi semelhante, o que justifica não haver diferença com significado estatístico. Gonzalez-Campora ⁴⁹ refere que todos os tumores, do estudo que apresenta com tumores foliculares oxifílicos, tinham sintomas com duração de 1 a 60 meses. Beckner, ⁵⁰ por seu lado, aponta para uma média de 1,4 anos de média de queixas, entre os doentes com carcinoma papilar oxifílico, com mínimo de 8 semanas e um máximo de 96 meses.

A análise dos antecedentes pessoais não revelou factos dignos de registo. O mesmo não sucedeu com a avaliação da história de patologia tireoideia em familiares que foi achada em 23,5 % dos doentes. Duas famílias merecem referência. A primeira, de uma doente de 42 anos com carcinoma papilar oxifílico de 9 mm, associado a carcinoma papilar clássico multifocal com invasão peri-tireoideia e tireoidite linfocítica. O tumor oxifílico da doente assim como o microcarcinoma papilar de um irmão

foram detectados por ecografia e biopsiados por controlo ecográfico, após o falecimento do pai por carcinoma anaplástico da tireóide. A segunda família é a de 3 irmãs, de 21, 41 e 46 anos, com tumores oxifílicos que fazem parte desta série: as duas primeiras com adenoma de 45 e 36 mm, respectivamente, e a última com carcinoma com invasão mínima de 42 mm.

A ecografia foi efectuada na grande maioria dos doentes da série. Em cerca de metade dos casos revelou a presença de nódulos únicos, que eram principalmente adenomas. A multinodularidade foi mais frequente nos casos de carcinoma papilar e no bócio nodular do que no carcinoma folicular e muito menor nos adenomas. Esta diferença entre os vários tipos histológicos e entre os carcinomas e adenomas teve significado estatístico. O cintilograma tireoideu foi efectuado num reduzido número de casos pelo que não é possível tirar conclusões.

Apenas 7 lesões desta série não foram submetidas a biopsia por agulha fina. O diagnóstico ou a suspeita de carcinoma papilar foram indicados erradamente em 2/5 e 7/8 das biopsias respectivamente. Pelo contrário os relatos citológicos, nos casos de variante oxifílica do carcinoma papilar, dividiram-se entre papilar e indeterminado (oxifílico e folicular). Assim a biopsia por agulha fina colocou sempre a indicação cirúrgica nos carcinomas papilares oxifílicos, tal como nos carcinomas foliculares oxifílicos, com a excepção de um caso associado a bócio colóide rotulado como benigno, provavelmente por erro de amostragem. O resultado citológico mais frequente foi de tumor de células oxifílicas (50,0%), sendo o tumor folicular o segundo resultado mais comum (25,0%).

O diagnóstico citológico de tumor oxifílico foi mais frequente nos carcinomas (73,1%), que nos adenomas (53,0%), nos papilares (33,3%) e nos bócios (23,8%). Estas diferenças, no entanto, não foram estatisticamente significativas. O diagnóstico de tumor folicular foi o motivo operatório de 15,4% dos carcinomas e 24,1% dos adenomas oxifílicos. Sugino, pelo contrário, apresentou um estudo de 188 doentes em que só 36% dos tumores oxifílicos foram diagnosticados por citologia e que outros 56% de aspirados apresentavam células foliculares. O diagnóstico citológico de células de Hürthle foi colocado apenas em 39% dos adenomas e em 23% dos carcinomas e o de tumor folicular em 54% e 65% dos casos, respectivamente.⁷⁷

Há um estudo da clínica Mayo que reporta o diagnóstico de carcinoma oxifílico em 78 % das análises histológicas per-operatórias, mas a dificuldade técnica a que obriga a sua execução regular torna-o impraticável na maioria das instituições.¹⁴⁴ Na nossa série foram efectuadas 38 análises histológicas per-operatórias. Dos 13 exames realizados em neoplasias malignas, só 2 diagnosticaram a presença de carcinoma folicular oxifílico (15%), mas um deles apresentava invasão peri-tireoideia evidente. O exame extemporâneo num caso (7,7%), diagnosticou erradamente como carcinoma um adenoma, o que levou o cirurgião a proceder a tireoidectomia total. Estes resultados vêm de encontro aos apresentados por outros autores que afirmam que a observação histológica intra-operatória não dá informação adicional em 87 % e dá erro em 5 % dos casos.¹⁴⁶

Foram identificadas 167 lesões nodulares com oxifilia na série global de 153 doentes. Diagnosticaram-se 4 adenomas oxifílicos associados a carcinoma e outros 4 eram adenomas oxifílicos duplos (4,5%) além de 6 bócios nodulares com oxifilia em associação a carcinoma (3 foliculares oxifílico e outros 3 papilares). O estudo histológico mostrou apenas 1 (3,8%) carcinoma oxifílico multifocal e bilateral (figura 4) e 4 (20%) carcinomas papilares multifocais, dos quais 2 bilaterais. Os bócios eram multifocais em 64,4% dos casos. Esta diferença obteve significado estatístico no global mas entre adenoma e carcinoma não. A multifocalidade dos adenomas está relatada numa proporção que varia de

0 a 17%^{52, 71, 127} e os carcinomas podem ser em 30-35% das vezes multifocais³⁶ ou bilaterais (15%³⁶, 16%⁵², 40%¹²⁷). Esta variação estará dependente certamente do tipo de intervenção cirúrgica, e na série deste trabalho a ressecção unilateral da tireóide foi efectuada em cerca de metade dos doentes, sobretudo nos casos de adenoma em que foi preferida em 68% das vezes.

Os carcinomas oxifílicos apresentam alterações degenerativas mais frequentemente que os adenomas.¹⁰ Na nossa série havia alterações degenerativas em 42,3 % dos carcinomas e em 35,5 % dos adenomas, mas a diferença também não foi estatisticamente significativa.

Arganini⁸⁰ descreveu a associação dos tumores oxifílicos a outra patologia da tireóide, nomeadamente bócio nodular (25%) e tireoidite linfocítica (19%). A tireoidite linfocítica foi encontrada por nós associada sobretudo a carcinoma papilar oxifílico (65%), mas também a carcinoma ou adenoma oxifílico (46,2 e 31,0% respectivamente). Estas diferenças tiveram significado estatístico. Beckner⁵⁰ encontrou uma frequência menor de tireoidites (38%) em glândulas com carcinoma papilar oxifílico. A presença de patologia tireoideia não oxifílica concomitante foi observada em quase metade das tireóides da série, principalmente bócio nodular e microcarcinomas papilares, e as diferenças tiveram significado estatístico. O bócio estava associado apenas a 25,9 % dos adenomas e a 19,2 % dos carcinomas, mas acompanhava 45% dos papilares oxifílicos, resultado este não muito diferente do relatado por Beckner⁵⁰ (38%). Os carcinomas papilares comuns, sobretudo se inferiores a 10 mm associavam-se frequentemente aos carcinomas papilares com células oxifílicas e ao bócio nodular oxifílico (45,0% e 45,5%, respectivamente). Por outro lado a associação a neoplasias foliculares oxifílicas foi muito menos marcada (19,1% a carcinomas e 18,8% a adenomas) numa percentagem semelhante à descrita anteriormente por outros (16% dos adenomas⁷⁹ e 15% dos carcinomas⁵²). Sabe-se que os microcarcinomas papilares são um frequente achado incidental e normalmente não têm significado clínico.^{167, 168} No entanto, a existência de multifocalidade nos bócios e a associação a lesões malignas poderá ser um argumento a favor da opção pela tireoidectomia total, mesmo que a expressão clínica e ecográfica seja unilateral.

Os carcinomas, comparativamente aos adenomas, tiveram tamanho ligeiramente superior (34 vs 29 mm). Os nódulos de bócio tiveram dimensões menores (27 mm) e os carcinomas papilares eram ainda mais pequenos em média (20 mm). Houve uma diferença com significado estatístico entre o tamanho do carcinoma papilar e dos carcinomas e adenomas foliculares ($p = 0,008$ e $0,024$ respectivamente), mas não entre os estes dois histotipos, ao contrário do que vem sido descrito frequentemente.^{52, 73, 76, 79,}

¹⁰⁸ A análise da literatura (tabela 21), com excepção de um estudo italiano,⁷³ evidencia um tamanho dos carcinomas superior em média aquele que encontramos. As dimensões dos adenomas, por outro lado, são concordantes com as descritas. De realçar que os nódulos mais pequeno e maior eram adenomas (2 e 85 mm respectivamente). Em relação à variante oxifílica do carcinoma papilar, o tamanho que observamos é mais próximo do relatado por Beckner⁵⁰ (23 mm) do que o referido por Herrera⁴⁷ (32 mm).

Vinte e sete por cento dos nódulos tinham um tamanho superior ou igual a 40 mm e correspondiam a 42% dos carcinomas, 28% dos adenomas, 20% dos carcinomas papilares e 12% dos bócios. Esta diferença não obteve significado estatístico e não é tão acentuada como a descrita por Wasvary⁷⁹ (57% dos carcinomas maiores de 40 mm vs 20% dos adenomas, com diferença estatisticamente significativa).⁷⁹ Também Chen⁵² relata uma proporção maior de carcinomas de tamanho superior a 40 mm (65%). Treze por cento dos nódulos eram infra-centimétricos, todos achados ecográficos ou operatórios, incluindo 2 carcinomas oxifílicos (10%), o que está de acordo com Chen⁵² que referia que eram 17% das neoplasias menores de 10 mm e em desacordo com Carcangiu que não encontrou neoplasias oxifílicas malignas menores de 1 cm.⁵⁴

TAMANHO (mm)	Carcinoma	Adenoma
Pisanu ⁷³	3,0	18
Azadian ¹⁶	43	23
Lopez-Penabad ⁶⁷	43	29
McDonald ⁶⁶	40 - 50	-
Grossman ³⁶	40 - 50	-
Chen ⁵²	40	24
Wasvary ⁷⁹	41	28
Erickson ¹⁰⁸	48	31
Janser ²⁴	53	50
Cirurgia 3, 4 e B	34	29

Tabela 21: Tamanho médio dos tumores oxifílicos

Realizaram-se 88 lobectomias com istmectomia, 12 tireoidectomias subtotais, 44 tireoidectomias totais e 9 totalizações de tireoidectomias. Foram completadas, posteriormente, 11 lobectomias (12,5% das lobectomias) após o exame histo-patológico definitivo ter diagnosticado malignidade. Cerca de 2/3 dos adenomas e 40% dos bócios foram submetidos a lobectomia com istmectomia.

Tal como em toda a patologia tireoideia, nos últimos, tem-se verificado uma alteração na estratégia operatória adoptada, no sentido de se abandonar as tireoidectomias subtotais. Foram submetidos a tireoidectomia total (num ou 2 tempos), 58% dos carcinomas foliculares (incluindo todos os extensamente invasivos) e 65% dos carcinomas papilares oxifílicos. Não encontramos metástases ganglionares nos tumores foliculares oxifílicos, ao contrário do referido na literatura.^{26, 47, 70} Apenas foi efectuado um esvaziamento cervical central e unilateral por carcinoma papilar oxifílico metastizado numa percentagem igual à observada por Herrera (5%).⁴⁷

Verificaram-se 4 casos de paralisia da corda vocal por tumores volumosos e/ ou invasivos: 2 após tireoidectomia total, 1 após totalização de tireoidectomia subtotal e 1 após lobectomia e istmectomia, não estando portanto relacionados com a realização de tireoidectomia total. A morbilidade desta intervenção, efectuada em centros com experiência em cirurgia endócrina, é muito baixa.^{36, 69} Verificaram-se apenas 2 casos de hipoparatiroidismo definitivo, após tireoidectomia total, uma das quais associada a esvaziamento cervical.

Verificou-se uma morte por insuficiência cardíaca descompensada no pós-operatório imediato.

Foram efectuados cintilogramas de pesquisa com iodo radioactivo em 16 doentes com carcinoma oxifílico e em 12 doentes com carcinoma papilar oxifílico. A terapêutica ablativa foi efectuada em 13 carcinomas oxifílicos e em 10 carcinoma papilar. Numa doente foi efectuada uma 2ª dose terapêutica, para eliminar um coto tireoideu restante. Uma outra das doentes apresentou captação cervical e no ilíaco e aguarda a realização de cintilograma de pesquisa após terapêutica. A pesquisa da literatura evidencia que as metástases podem ter captação do radiofármaco e regredir com o tratamento¹³³, mas a percentagem referida é extremamente variável (menor de 10%⁶¹, 38%⁶⁷, ou 57% dos casos¹⁵⁰).

Só se registaram recidivas em doentes com carcinoma oxifílico. No entanto o follow-up é curto (42 meses) e as recidivas podem aparecer tardiamente, até mais de 10 anos depois.^{10, 24, 66} Três carcinomas extensamente invasivos recidivaram após tireoidectomia (duas totais e uma subtotal) e ablação com I¹³¹. Houve duas recorrências locais, aos 25 e 65 meses em doentes classificadas no estadio II (TNM) / baixo risco (AMES) e estadio III (TNM) / alto risco (AMES), respectivamente, que foram resolvidas cirurgicamente e uma recidiva a distância, aos 26 meses, numa doente classificada no estadio II (TNM) / baixo risco (AMES) tratada paliativamente com radioterapia e de que resultou a morte para a doente. Estes três casos exemplificam a noção de os carcinoma oxifílicos podem ser iodo-resistentes,⁶⁶ a deficiente correlação das recidivas com os sistemas de *score* e que o follow-up apertado é importante para o despiste e tratamento precoce de recorrência. Outros 2 casos de doentes submetidos a lobectomia por carcinoma com invasão mínima merecem reflexão. O primeiro é o de uma doente de 65 anos, com carcinoma de 50 mm, classificada no estadio III (TNM) / baixo risco (AMES) que 5 anos depois teve novo tumor folicular, no lobo contralateral e foi proposta para reintervenção, mas faleceu de causa indeterminada. No segundo caso, uma doente 64 anos, com tumor de 30 mm, classificada no estadio II (TNM) / baixo risco (AMES) e bócio nodular oxifílico associado foi reoperada 36 meses depois por tumor oxifílico contralateral e a histopatologia da totalização revelou também a presença de 3 nódulos de bócio oxifílico. Estes casos exemplificam a hipótese da possível origem comum e/ ou evolução *stepwise* dos nódulos de bócio para neoplasia.

Foram comparadas as várias características dos carcinomas oxifílicos com invasão mínima e extensa, na tentativa de encontrar o perfil da forma invasiva e que, consequentemente, pudesse facilitar a determinação de factores de prognóstico. Os carcinomas com invasão extensa surgiram em maior percentagem de doentes do sexo feminino, tinham uma duração de queixas maior, mais vezes sintomas locais, mais patologia tireoideia associada e um comportamento mais agressivo. No entanto só a duração de queixas e a existência de mais patologia tireoideia associada tiveram significado estatístico. Não se verificaram diferenças em relação à idade dos doentes, a observações dos exames subsidiários e a características do tumor: tamanho e alterações degenerativas. Naturalmente que o facto do número de tumores ser pequeno, praticamente inviabiliza a possibilidade de as diferenças observadas alcançarem significado estatístico.



Figura 4: carcinoma oxifílico multifocal

COMENTÁRIOS FINAIS

Os dados epidemiológicos que avaliamos permitiram-nos verificar que, na nossa experiência, o perfil demográfico das lesões nodulares oxifílicas em geral, e dos tumores oxifílicos em particular, é idêntico aos relatados noutros países, nomeadamente o predomínio franco do sexo feminino e a maior frequência de malignidade nas idades mais avançadas e no sexo masculino. Também a percentagem de malignidade entre as lesões foliculares oxifílicas está dentro dos valores apresentados na literatura.

A avaliação da história familiar permitiu-nos encontrar duas famílias que estão a ser estudadas no sentido de encontrar qualquer mutação responsável pelas neoplasias observadas. Não houve diferença no tempo de manifestação clínica entre os vários histotipos tumorais. Não se registou qualquer caso de tumor folicular oxifílico com metástases ganglionares como primeira manifestação da doença. Pelo contrário, encontraram-se vários tumores subclínicos e as manifestações compressivas não foram também particularmente evidentes. Estes dados estarão certamente relacionados com o pequeno tamanho dos nódulos, inferior ao apresentado pela maior parte dos investigadores.

A ecografia tireoideia demonstrou multinodularidade mais frequentemente no carcinoma folicular do que nos adenomas, mas o exame anátomo-patológico não confirmou multifocalidade ou a presença de outra patologia tireoideia concomitante em percentagens diferentes entre os dois tipos histológicos.

A tireoidite linfocítica e o bócio nodular foram encontrados frequentemente em associação a neoplasias oxifílicas, o que pode levar a especulações sobre o seu papel na tumorigénese.

A biopsia por agulha fina teve um papel decisivo na definição do tipo de tratamento, considerando que os diagnósticos de “tumor oxifílico e tumor folicular” são uma indicação operatória.

A comparação das características dos carcinomas oxifílicos com invasão mínima e extensa não evidenciou diferenças significativas de realce, no entanto só se registaram recidivas confirmadas em doentes com carcinoma oxifílico extensamente invasivo. O facto de terem feito terapêutica adjuvante com I^{131} , parece apontar para uma maior agressividade e uma iodo-resistência desta forma tumoral. O número reduzido de tumores e o *follow-up* curto dos doentes da série provavelmente serão as razões para a ausência de diferenças.

Todos os doentes com carcinoma papilar oxifílico eram do sexo feminino. Metade dos carcinomas foram achados e apenas numa doente havia também uma adenomegalia cervical palpável que condicionou a realização de um esvaziamento cervical. Os carcinomas eram pequenos em média e provavelmente os dados referidos serão uma consequência do estadio inicial da doença, pelo que não confirmamos a agressividade relatada por outros.

Na série estudada, a maior probabilidade de um doente com um tumor oxifílico ter um carcinoma, verifica-se se for do sexo masculino, com mais de 50 anos e o nódulo tiver aparecimento rápido e for maior de 40 mm. No entanto, os critérios clínicos e patológicos estudados não parecem poder contribuir, com certeza, para o esclarecimento definitivo das questões do diagnóstico e do prognóstico pré ou per-operatório das neoplasias oxifílicas. Aguarda-se que as técnicas de medicina molecular actualmente em desenvolvimento possam ter, enfim, um papel clarificador.

“...imensas possibilidades que estão abertas a quem conciliar uma boa observação clínica, imagiológica e citológica (convencional) com uma avaliação molecular consequente” (Sobrinho-Simões et al. Em “*A proeminência da morfologia e a quasi-futilidade das análises genéticas e moleculares no dia-a-dia da patologia oncológica*”. Adaptação e tradução do texto da palestra de MMS na Reunião de Inverno da “Pathological Society of Great Britain and Ireland”, Londres, 9 de Janeiro de 1998).

BIBLIOGRAFIA

1. **Hürthle K** Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse. Arch F D Ges Physiol 1894; 56: 1. *
2. **Askanazy M**. Pathologisch - Anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowi, Insbesondere unter die Dabei Auftretende Muskelerkrankung. Deutsches Arch F Klin Med. 1898; 61: 118. *
3. **Langhans T**. Über die epithelialen Formen der malignen struma. Virchows Arch. 1907; 189: 69. *
4. **Ewing J**. Neoplastic disease. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1928. *
5. **Hamperl H**. Benign and malignant oncocytoma. Cancer. 1962 Sep-Oct; 15:1019-27. *
6. **Hedinger CE, Williams ED, Sobin LH**. Histological typing of thyroid tumours. In: Hedinger CE, ed. International Histological Classification of Tumours, Vol 11. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1988: 9-11.
7. **Gonzalez JL; Wang HH; Ducatman BS**. Fine-needle aspiration of Hurthle cell lesions. A cytomorphologic approach to diagnosis. Am J Clin Pathol 1993 Sep; 100 (3):231-5.
8. **Sobrinho-Simões MA, Nesland JM, Holm R, Sambade MC, Johannessen JV**. Hurthle cell and mitochondrion-rich papillary carcinomas of the thyroid gland: an ultrastructural and immunocytochemical study. Ultrastruct Pathol. 1985; 8(2-3):131-42.
9. **LiVolsi VA**. Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1990.
10. **Muro-Cacho CA, Ku NN**. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features--part 1. Cancer Control. 2000 May-Jun; 7 (3):276-87.
11. **Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis R**. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology. 3rd series: Armed Forces of Pathology, Washington, 1992.
12. **Nesland JM, Sobrinho-Simões MA, Holm R, Sambade MC, Johannessen JV**. Hurthle-cell lesions of the thyroid: a combined study using transmission electron microscopy, scanning electron microscopy, and immunocytochemistry. Ultrastruct Pathol. 1985; 8 (4):269-90.
13. **Tallini G**. Oncocytic tumours. Virchows Arch 1998 Jul; 433(1): 5-12
14. **Baloch ZW, LiVolsi VA**. Oncocytic lesions of the neuroendocrine system. Semin Diagn Pathol. 1999 May; 16 (2):190-9.
15. **Máximo V, Sobrinho-Simões M**. Hurthle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. Virchows Arch. 2000 Aug; 437 (2):107-15.
16. **Azadian A, Rosen IB, Walfish PG, Asa SL**. Management considerations in Hurthle cell carcinoma. Surgery. 1995; 118: 711 -715.
17. **Máximo V, Soares P, Lima J, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simões M**. Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology- A study with emphasis on Hurthle cell tumors. American Journal of Pathology 2002 May; 160 (5):1857-1865.
18. **Rogounovitch TI, Saenko VA, Shimizu-Yoshida Y, Abrosimov AY, Lushnikov EF, Roumiantsev PO, Ohtsuru A, Namba H, Tsyb AF, Yamashita S**. Large deletions in mitochondrial DNA in radiation-associated human thyroid tumors. Cancer Res. 2002 Dec 1; 62 (23):7031-41.
19. **McLeod MK, Thompson NW**. Hurthle cell neoplasms of the thyroid. Otolaryngol Clin North Am. 1990; 23: 441-452.
20. **De Keyser L, Layfield L, Van Herle A, Costin A, Lewin K**. Biochemical and immunohistochemical characterization of proteins in Hurthle cell carcinoma. J Endocrinol Invest. 1984 Oct; 7 (5):449-54.
21. **Clark OH, Gerend PL**. Thyrotropin receptor-adenylate cyclase system in Hurthle cell neoplasms. J Clin Endocrinol Metab. 1985 Oct; 61 (4):773-8.
22. **El-Naggar AK, Batsakis JG, Luna MA, Hickey RC**. Hurthle cell tumors of the thyroid. A flow cytometric DNA analysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1988 May; 114 (5):520-1.
23. **Gundry SR, Burney RE, Thompson NW, Lloyd R**. Total thyroidectomy for Hurthle cell neoplasm of the thyroid. Arch Surg. 1983 May; 118 (5):529-32.
24. **Janser JC, Pusel J, Rodier JF, Navarrete E, Rodier D**. Les tumeurs oncocytaires de la thyroïde. Analyse d'une série de 33 cas. J Chir (Paris). 1989 Nov; 126 (11): 619-24.
25. **Clark OH**. Predictors of thyroid tumor aggressiveness. West J Med. 1996 Sep; 165 (3):131-8.
26. **Chen H, Udelsman R**. Hurthle cell adenoma and carcinoma In: Clark OH, Duh QY. (eds): Textbook of Endocrine Surgery, Philadelphia: WB Saunders, 1997: 103-107.
27. **Black BM, Woolner LB, Blackburn CM**. The uptake of radioactive iodine by carcinoma of the thyroid gland: a study of 128 cases. J Clin Endocrinol Metab. 1953 Nov; 13(11):1378-90.
28. **Ruegger JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA**. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Sep; 67 (3):501-8.

29. **Grebe SK, Hay ID.** Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995 Dec;24 (4):761-801.
30. **Grebe SK, Hay ID.** Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996 Jan; 5 (1):43-63.
31. **Dominguez-Malagon H, Delgado-Chavez R, Torres-Najera M, Gould E, Albores-Saavedra J.** Oxyphil and squamous variants of medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 1989 Mar 15;63(6):1183-8.
32. **Muller-Hocker J, Jacob U, Seibel P.** Hashimoto thyroiditis is associated with defects of cytochrome-c oxidase in oxyphil Askanazy cells and with the common deletion (4,977) of mitochondrial DNA. *Ultrastruct Pathol.* 1998 Jan-Feb; 22 (1):91-100.
33. **Katoh R, Harach HR, Williams ED.** Solitary, multiple, and familial oxyphil tumours of the thyroid gland. *J Pathol.* 1998 Nov;186(3):292-9.
34. **Tallini G, Ladanyi M, Rosai J, Jhanwar SC.** Analysis of nuclear and mitochondrial DNA alterations in thyroid and renal oncocyctic tumors. *Cytogenet Cell Genet.* 1994; 66 (4): 253-9.
35. **Carew JS, Huang P.** Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer.* 2002 Dec 9;1 (1):9. Epub 2002 Dec 09.
36. **Grossman RF, Clark OH.** Hurthle Cell Carcinoma. *Cancer Control.* 1997 Jan; 4 (1):13-17.
37. **Berho M, Suster S.** The oncocyctic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol.* 1997 Jan; 28 (1):47-53.
38. **Cheung CC, Ezzat S, Ramyar L, Freeman JL, Asa SL.** Molecular basis off hurthle cell papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb; 85 (2):878-82.
39. **Kini SR, Miller JM, Hamburger JI.** Cytopathology of Hurthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1981; 25: 647.
40. **Chiappetta G, Toti P, Cetta F, Giuliano A, Pentimalli F, Amendola I, Lazzi S, Monaco M, Mazzuchelli L, Tosi P, Santoro M, Fusco A.** The RET/PTC oncogene is frequently activated in oncocyctic thyroid tumors (Hurthle cell adenomas and carcinomas), but not in oncocyctic hyperplastic lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan; 87 (1):364-9.
41. **Belchetz G, Cheung CC, Freeman J, Rosen IB, Witterick IJ, Asa SL.** Hurthle cell tumors: using molecular techniques to define a novel classification system. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Mar; 128 (3):237-40.
42. **Doria MI Jr, Attal H, Wang HH, Jensen JA, DeMay RM.** Fine needle aspiration cytology of the oxyphil variant of papillary carcinoma of the thyroid. A report of three cases. *Acta Cytol.* 1996 Sep-Oct; 40 (5):1007-11.
43. **Sobrinho-Simões M.** Tumours of thyroid: a brief overview with emphasis on the most controversial issues. *Curr Diagn Pathol.* 1995; 2: 15-22.
44. **Musholt PB, Imkamp F, von Wasielewski R, Schmid KW, Musholt TJ.** RET rearrangements in archival oxyphilic thyroid tumors: new insights in tumorigenesis and classification of Hurthle cell carcinomas? *Surgery.* 2003 Dec; 134(6): 881-9; discussion 889.
45. **Apel RL, Asa SL, LiVolsi VA.** Papillary Hürthle cell carcinoma with lymphatic stroma: "Warthin-like tumor" of the thyroid. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 810-814.
46. **Anwar F.** The Phenotype of Hurthle and Warthin-like Papillary Thyroid Carcinomas Is Distinct from Classic Papillary Carcinoma as to the Expression of Retinoblastoma Protein and E2F-1 Transcription Factor. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2003 Mar; 11 (1):20-7.
47. **Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, Bergstrahl EJ, Grant CS.** Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg.* 1992 Jul-Aug; 16 (4):669-74; discussion 774-5.
48. **Zwi LJ, LiVolsi VA.** Hurthle cell carcinoma arising from thyroid papillary carcinoma. *Endocr Pathol.* 2002 Fall; 13 (3):213-7.
49. **Gonzalez-Campora R, Herrero-Zapatero A, Lerma E, Sanchez F, Galera H.** Hurthle cell and mitochondrion-rich cell tumors. A clinicopathologic study. *Cancer* 1986 Mar 15;57 (6):1154-63.
50. **Beckner ME, Heffess CS, Oertel JE.** Oxyphilic papillary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 1995 Mar; 103 (3):280-7.
51. **Bronner MP, Clevenger CV, Edmonds PR, Lowell DM, McFarland MM, LiVolsi VA.** Flow cytometric analysis of DNA content in Hurthle cell adenomas and carcinomas of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 764.
52. **Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, Ringel M, Parkerson S, Allo M, Udelsman R.** Hurthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg.* 1998. Apr; 227 (4):542-6.
53. **Wada N, Duh QY, Miura D, Brunaud L, Wong MG, Clark OH.** Chromosomal aberrations by comparative genomic hybridization in hurthle cell thyroid carcinomas are associated with tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct; 87 (10):4595-601.

54. **Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J.** Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer*. 1991 Nov 1; 68 (9):1944-53.
55. **Segev DL, Saji M, Phillips GS, Westra WH, Takiyama Y, Piantadosi S, Smallridge RC, Nishiyama RH, Udelsman R, Zeiger MA.** Polymerase chain reaction-based microsatellite polymorphism analysis of follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jun; 83 (6):2036-42.
56. **Masood S, Auguste LJ, Westerband A, Belluco C, Valderama E, Attie J.** Differential oncogenic expression in thyroid follicular and Hurthle cell carcinomas. *Am J Surg*. 1993 Oct;166(4):366-8.
57. **Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, van Heerden JA, McConahey WM, Taylor WF.** Invasive Hurthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clin Proc* 1984 Dec; 59(12): 851-5
58. **Tallini G, Carcangiu ML, Rosai J.** Oncocytic neoplasms of the thyroid gland. *Acta Pathol Jpn*. 1992 May; 42 (5):305-15.
59. **Chen H, Nicol TL, Udelsman R.** Follicular lesions of the thyroid: Does frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg* 1995; 222: 101.
60. **Stojadinovic A, Ghossein R, Hoos A, Urist MJ, Spiro RH, Shah JP, Brennan MF, Shaha AR, Singh B.** Hurthle cell carcinoma: a critical histopathological appraisal. *J Clin Oncol* 2001, 19:2616-2625
61. **Yutan E, Clark OH.** Hurthle cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2001 Aug; 2 (4):331-5.
62. **Hoos A, Stojadinovic A, Singh B, Dudas ME, Leung DH, Shaha AR, Shah JP, Brennan MF, Cordon-Cardo C, Ghossein R.** Clinical significance of molecular expression profiles of Hurthle cell tumors of the thyroid gland analyzed via tissue microarrays. *Am J Pathol*. 2002 Jan;160(1):175-83.
63. **Cheung L, Messina M, Gill A, Clarkson A, Learoyd D, Delbridge L, Wentworth J, Philips J, Clifton-Bligh R, Robinson BG.** Detection of the PAX8-PPAR gamma fusion oncogene in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan; 88 (1):354-7.
64. **Har-El G, Hadar T, Segal K, Levy R, Sidi J.** Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. A tumor of moderate malignancy. *Cancer*. 1986 Apr 15; 57 (8):1613-7.
65. **Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, et al.** Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1131.
66. **McDonald MP, Sanders LE, Silverman ML, Chan HS, Buyske J.** Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment. *Surgery*. 1996 Dec; 120 (6):1000-4; discussion 1004-5.
67. **Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordonez NG, Sherman SL.** Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer*. 2003 Mar 1;97(5):1186-94.
68. **Khafif A, Khafif RA, Attie JN.** Hurthle cell carcinoma: A malignancy of low-grade potential. *Head Neck*. 1999 Sep;21(6):506-11.
69. **Sanders LE, Silverman M.** Follicular and Hurthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy. *Surgery* 1998 Dec; 124(6): 967-74
70. **Cooper DS, Schneyer CR.** Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990 Sep; 19 (3):577-91.
71. **Gosain AK, Clark OH.** Hurthle cell neoplasms. Malignant potential. *Arch Surg*. 1984 May; 119 (5):515-9.
72. **Tollefsen HR, Shah JP, Huvos HG.** Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*. 1975; 130:390-4.
73. **Pisanu A, Aste L, Piu S, Cois A, Uccheddu A.** [Predictive factors for malignancy in Hurthle-cell thyroid neoplasia. Effect of surgical treatment] *Tumori*. 2003 Jul-Aug; 89 (4 Suppl):223-5. [Article in Italian]
74. **Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R.** Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Surg Pathol*. 1998 Dec;22 (12):1512-20.
75. **Papotti M, Torchio B, Grassi L et al.** Poorly differentiated oxyphilic (Hurthle cell) carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1996 Jun; 20(6): 686-94.
76. **Dahl LD, Myssiorek D, Heller KS.** Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Laryngoscope*. 2002 Dec; 112 (12):2178-80.
77. **Sugino K, Ito K, Mimura T, Kameyama K, Iwasaki H, Ito K.** Hurthle cell tumor of the thyroid: analysis of 188 cases. *World J Surg*. 2001 Sep; 25 (9):1160-3.
78. **Johnson TL, Lloyd RV, Burney RE, Thompson NW.** Hurthle cell thyroid tumors. An immunohistochemical study. *Cancer*. 1987; Jan 1;59(1):107-12.
79. **Wasvary H, Czako P, Poulik J, Lucas R.** Unilateral lobectomy for Hurthle cell adenoma. *Am Surg*. 1998 Aug; 64 (8):729-32; discussion 732-3.
80. **Arganini M, Behar R, Wu TC, Straus F 2nd, McCormick M, DeGroot LJ, Kaplan EL.** Hurthle cell tumors: A twenty five year experience. *Surgery* 1986; 100:1108.
81. **Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J, Levillain P, Romeo G, Bonneau D.** A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet*. 1998; 63:1743-1748.

82. **Kraimps JL, Canzian F, Jost C, Menet E, Amati P, Levillian P, Harach R, Lesueur F, Barbier J, Romeo G, Bonneau D** Mapping of a gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia to chromosome 19 and exclusion of JUN B as a candidate gene. *Surgery*. 1999; 126:1188–1194.
83. **Harach HR, Lesueur F, Amati P, Brown A, Canzian F, Kraimps JL, Levillain P, Menet E, Romeo G, Bonneau D** Histology of familial thyroid tumours linked to a gene mapping to chromosome 19p13.2. *J Pathol*. 1999 Nov;189(3):387-93.
84. **Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Máximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simões M** BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene* 2003; 22: 4578-4580.
85. **Savagner F, Franc B, Guyetant S, Rodien P, Reynier P, Malthiery Y** Defective mitochondrial ATP synthesis in oxyphilic thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct; 86 (10):4920-5.
86. **Máximo V, Soares P, Rocha AS, Sobrinho-Simões M** The common deletion of mitochondrial DNA is found in goiters and thyroid tumors with and without oxyphil cell change. *Ultrastruct Pathol*. 1998 May-Jun; 22 (3): 271-3.
87. **Máximo V, Sobrinho-Simões M** Mitochondrial DNA 'common' deletion in Hurthle cell lesions of the thyroid: *J Pathol*. 2000 Dec; 192 (4):561-2.
88. **Lazzereschi D, Palmirotta R, Ranieri A, Ottini L, Veri MC, Cama A, Cetta F, Nardi F, Colletta G, Mariani-Costantini R** Microsatellite instability in thyroid tumours and tumour-like lesions. *Br J Cancer*. 1999 Jan;79 (2):340-5.
89. **Muller-Hocker J** Immunoreactivity of p53, Ki-67, and Bcl-2 in oncocyctic adenomas and carcinomas of the thyroid gland. *Hum Pathol*. 1999 Aug; 30 (8):926-33. Comment in: *Hum Pathol*. 1999 Aug;30(8):885-6.
90. **Muller-Hocker J** Expression of bcl-2, Bax and Fas in oxyphil cells of Hashimoto thyroiditis. *Virchows Arch*. 2000 Jun; 436 (6):602-7.
91. **Volante M, Papotti M, Gugliotta P, Migheli A, Bussolati G** Extensive DNA fragmentation in oxyphilic cell lesions of the thyroid. *J Histochem Cytochem*. 2001 Aug; 49 (8):1003-11.
92. **Allia E, Cassoni P, Marrocco T, Volante M, Bussolati B, Wong M, Clark OH, Papotti M** Oxyphilic and non-oxyphilic thyroid carcinoma cell lines differ in expressing apoptosis-related genes. *J Endocrinol Invest*. 2003 Jul; 26 (7):660-7.
93. **Fearnley IM, Carroll J, Shannon RJ, Runswick MJ, Walker JE, Hirst J** GRIM-19, a cell death regulatory gene product, is a subunit of bovine mitochondrial NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I). *J Biol Chem*. 2001 Oct 19; 276(42): 38345-8. Epub 2001 Aug 24.
94. **Mazzucchelli L, Burckhardt E, Hirsiger H, Kappeler A, Laissue JA** Interphase cytogenetics in oncocyctic adenomas and carcinomas of the thyroid gland. *Hum Pathol*. 2000; 31:854–859.
95. **Hemmer S, Wasenius VM, Knuutila S, Joensuu H, Franssila K** Comparison of benign and malignant follicular thyroid tumours by comparative genomic hybridization. *Br J Cancer*. 1998; 78:1012–1017.
96. **Tallini G, Hsueh A, Liu S, Garcia-Rostan G, Speicher MR, Ward DC** Frequent chromosomal DNA unbalance in thyroid oncocyctic (Hürthle cell) neoplasms detected by comparative genomic hybridization. *Lab Invest*. 1999; 79:547–555.
97. **Erickson LA, Jalal SM, Goellner JR, Law ME, Harwood A, Jin L, Roche PC, Lloyd RV** Analysis of Hurthle cell neoplasms of the thyroid by interphase fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25:911–917.
98. **Roque L, Serpa A, Clode A, Castedo S, Soares J** Significance of trisomy 7 and 12 in thyroid lesions with follicular differentiation: a cytogenetic and in situ hybridization study. *Lab Invest*. 1999; 79:369–378.
99. **Criado B, Barros A, Suijkerbuijk RF, Weghuis DO, Seruca R, Fonseca E, Castedo S** Detection of numerical alterations for chromosomes 7 and 12 in benign thyroid lesions by in situ hybridization. Histological implications. *Am J Pathol*. 1995; 147:136–144.
100. **Frisk T, Kytola S, Wallin G, Zedenius J, Larsson C** Low frequency of numerical chromosomal aberrations in follicular thyroid tumors detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999 Aug;25(4):349-53.
101. **Zedenius J, Wallin G, Svensson A, et al** Deletions of the long arm of chromosome 10 in progression of follicular thyroid tumors. *Hum Genet*. 1996; 97:299–303.
102. **Farrand K, Delahunt B, Wang XL, McIver B, Hay ID, Goellner JR, Eberhardt NL, Grebe SK** High resolution loss of heterozygosity mapping of 17p13 in thyroid cancer: Hurthle cell carcinomas exhibit a small 411-kilobase common region of allelic imbalance, probably containing a novel tumor suppressor gene. *Clin Endocrinol Metab*. 2002 Oct;87(10):4715-21.
103. **Grebe SK, McIver B, Hay ID, Wu PS, Maciel LM, Drabkin HA, Goellner JR, Grant CS, Jenkins RB, Eberhardt NL** Frequent loss of heterozygosity on chromosomes 3p and 17p without VHL or p53 mutations suggests involvement of unidentified tumor suppressor genes in follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 11:3684-3691.

104. **Takiyama Y, Saji M, Clark DP, Phillips GS, Segev DL, Smallridge RC, Westra WH, Udelsman R, Zeiger MA.** Polymerase chain reaction-based microsatellite analysis of fine-needle aspirations from Hurthle cell neoplasms. *Thyroid*. 1997 Dec; 7 (6):853-7.
105. **Zedenius J, Wallin G, Svensson A, Grimelius L, Hoog A, Lundell G, Backdahl M, Larsson C.** Allelotyping of follicular thyroid tumors. *Hum Genet*. 1995 Jul; 96 (1):27-32.
106. **Bouras M, Bertholon J, Dutricux-Berger N, Parvaz P, Paulin C, Revol A.** Variability of Ha-ras (codon 12) proto-oncogene mutations in diverse thyroid cancers. *Eur J Endocrinol*. 1998 Aug; 139 (2):209-16.
107. **Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, Kroll TG, Nikiforov YE.** RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May; 88 (5):2318-26.
108. **Erickson LA, Jin L, Goellner JR, Lohse C, Pankratz VS, Zukerberg LR, Thompson GB, van Heerden JA, Grant CS, Lloyd RV.** Pathologic features, proliferative activity, and cyclin D1 expression in Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Mod Pathol*. 2000 Feb; 13(2):186-92.
109. **Volante M, Croce S, Pecchioni C, Papotti M.** E2F-1 transcription factor is overexpressed in oxyphilic thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2002 Oct; 15 (10):1038-43.
110. **Graff JR, Greenberg VE, Herman JG, Westra WH, Boghaert ER, Ain KB, Saji M, Zeiger MA, Zimmer SG, Baylin SB.** Distinct patterns of E-cadherin CpG island methylation in papillary, follicular, Hurthle's cell, and poorly differentiated human thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 1998 May 15; 58 (10):2063-6.
111. **Wilson CJ, Woodroof JM, Girod DA.** First report of Hurthle cell carcinoma revealed by octreotide scanning. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998 Oct; 107 (10 Pt 1):847-50.
112. **Tisell LE, Ahlman H, Wangberg B, Kolby L, Fjalling M, Forssell-Aronsson E, Molne J, Nilsson O.** Expression of somatostatin receptors in oncocyctic (Hurthle cell) neoplasia of the thyroid. *Br J Cancer*. 1999 Mar; 79 (9-10):1579-82.
113. **Christian JA, Cook GJ, Harmer C.** Indium-111-labelled octreotide scintigraphy in the diagnosis and management of non-iodine avid metastatic carcinoma of the thyroid. *Br J Cancer*. 2003 Jul 21; 89 (2):258-61.
114. **Gulec SA, Serafini AN, Sridhar KS, Peker KR, Gupta A, Goodwin WJ, Sfakianakis GN, Moffat FL.** Somatostatin receptor expression in Hurthle cell cancer of the thyroid. *J Nucl Med*. 1998 Feb; 39 (2):243-5.
115. **Subcommittee of statistics.** Manual of Tumor Nomenclature and Coding. New York: Committee of the New York American Cancer Society. 1951. *
116. **Bondeson L, Bondeson A, Ljungberg O, et al.** Oxyphil tumors of the thyroid: follow-up of 42 surgical cases. *Ann Surg* 1981; 194:677-680.
117. **Horn RC Jr.** Hurthle-cell tumors of the thyroid. *Cancer*. 1954 Mar; 7 (2):234-44. *
118. **Thompson NW, Dunn EL, Butsakis JG, Nishiyama RH.** Hurthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet*. 1974; 139: 555-560.
119. **Grant CS, Barr D, Goellner JR, Hay ID.** Benign Hurthle cell tumours of the thyroid: a diagnosis to be trusted? *World J Surg*. 1988; 12:488-495.
120. **Bronner MP, LiVolsi VA.** Oxyphilic (Ashanazy/Hurthle cell) tumors of the thyroid: microscopic features predict biologic behaviour. *Surg Pathol* 1988; 1: 137 -150.
121. **Fonseca E, Sobrinho-Simões M.** Diagnostic problems in differentiated carcinomas of the thyroid. *Pathol Res Pract*. 1995 May; 191 (4):318-31.
122. **LiVolsi VA.** Pathology. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The thyroid*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996: 497-520.
123. **Nascimento MC, Bisi H, Alves VA, Longatto-Filho A, Kanamura CT, Medeiros-Neto G.** Differential reactivity for galectin-3 in Hurthle cell adenomas and carcinomas. *Endocr Pathol*. 2001 Fall; 12(3):275-9.
124. **Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, Angeli A, Orlandi F.** Galectin-3 as a presurgical immunocytochemical marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:5152-158.
125. **Herrmann ME, LiVolsi VA, Pasha TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW.** Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2002 Jun; 126 (6):710-3.
126. **Rosen IB, Luk S, Katz I.** Hurthle cell tumor behavior: dilemma and resolution. *Surgery*. 1985; 98: 777-783.
127. **Heppel H, Armin A, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E.** Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Surgery*. 1985 Dec; 98 (6):1162-5.
128. **Cooper DS, Schneyer CR.** Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990 Sep; 19 (3):577-91.
129. **Tan GH, Gharib H.** Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of Internal Medicine*, *Ann Intern Med*. 1997 Feb 1; 126(3): 226-31.

130. **Burguera B, Gharib H.** Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 Mar; 29(1): 187-203.
131. **Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS.** New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Mar; 178(3): 687-91.
132. **McHenry CR, Thomas SR, Slusarczyk SJ, Khiyami A.** Follicular or Hurthle cell neoplasm of the thyroid: can clinical factors be used to predict carcinoma and determine extent of thyroidectomy? *Surgery.* 1999 Oct; 126(4):798-802; discussion 802-4.
133. **Caplan RH, Abellera RM, Kiskin WA.** Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland: reassessment of functional capacity. *Thyroid.* 1994 Fall; 4 (3):243-8.
134. **Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, McIver B, Kasperbauer JL.** 18F-FDG PET of patients with Hurthle cell carcinoma. *J Nucl Med.* 2003 Sep; 44 (9):1402-6.
135. **Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ.** Ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid.* 1998 Apr; 8(4):283-9.
136. **Matos Lima L., Cabral Correia A., Carlos Mexedo A., Conceição Saldanha M., Cardoso de Oliveira M.** Aspectos técnicos da biópsia aspirativa nos nódulos da tireóide. *Arquivos de Medicina,* 1989; Fevereiro/Abril, 2,4, 386-389.
137. **Gharib H.** Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997 Dec; 26 (4):777-800.
138. **Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA.** Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid.* 2001 Dec; 11(12):1147-51.
139. **Matos Lima L., Carlos Mexedo A., Cabral Correia A., Conceição Saldanha M., Cardoso de Oliveira M.** A biópsia aspirativa da tireóide por agulha fina em patologia tumoral. *Arquivos de Medicina,* 1990; Dezembro, 4, 2, 106-109.
140. **Isabel Amendoeira, Matos Lima, Elsa Fonseca, Conceição Saldanha.** Nódulo de Estrutura Folicular Variável. *Arquivos Portugueses de Cirurgia.* 1993; 1: 219-22.
141. **McIvor NP, Freeman JL, Rosen I, Bedard YC.** Value of fine-needle aspiration in the diagnosis of Hurthle cell neoplasms. *Head Neck Surg* 1993; 15: 335.
142. **Pisani T, Pantellini F, Centanni M, Vecchione A, Giovagnoli MR.** Immunocytochemical expression of Ki67 and laminin in Hurthle cell adenomas and carcinomas. *Anticancer Res.* 2003 Jul-Aug; 23 (4):3323-6.
143. **Flint A, Lloyd RV.** Hurthle-cell neoplasms of the thyroid gland. *Pathol Annu.* 1990; 25 Pt 1:37-52.
144. **Paphavasit A, Thompson GB, Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Ilstrup DM, Schleck C, Goellner JR.** Follicular and Hurthle cell thyroid neoplasms. Is frozen-section evaluation worthwhile? *Arch Surg.* 1997 Jun; 132 (6):674-8; discussion 678-80.
145. **Bronner MP, Hamilton R, LiVolsi VA.** Utility of frozen section on follicular lesions of the thyroid. *Endocrinol Pathol* 1994; 5: 154 -161.
146. **Chen H, Nicol TL, Udelsman R.** Follicular lesions of the thyroid: Does frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg* 1995; 222: 101.
147. **Cady B, Rossi R.** An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988 Dec; 104 (6): 947-53.
148. **Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM.** Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery.* 1987 Dec; 102 (6): 1088-95.
149. **Hermanek P, Sobin LH, eds.** UICC: TNM classification of malignant tumors, 4th ed. Berlin: Springer-Verlag. 1987.
150. **Shaha AR, Shah JP, Loree TR.** Patterns of nodal and distant metastasis based on histological varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg.* 1996; 172: 692-694.
151. **Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG.** Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: Treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 376.
152. **Hay ID, Klee GG.** Thyroid cancer diagnosis and management. *Clin Lab Med.* 1993 Sep; 13 (3):725-34.
153. **Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS.** Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery.* 1992 Dec; 112 (6):1130-6; discussion 1136-8.
154. **Ryan JJ, Hay ID, Grant CS, Rainwater LM, Farrow GM, Goellner JR.** Flow cytometric DNA measurements in benign and malignant Hurthle cell tumors of the thyroid. *World J Surg.* 1988; 12:482-487.
155. **Stojadinovic A, Hoos A, Ghossein RA, Urist MJ, Leung DH, Spiro RH, Shah JP, Brennan MF, Singh B, Shaha AR.** Hurthle cell carcinoma: a 60-year experience. *Ann Surg Oncol.* 2002 Mar; 9 (2):197-203.
156. **Udelsman R, Chen H.** The current management of thyroid cancer. *Adv Surg.* 1999; 33:1-27.

157. **Sloan DA, Vasconez HC, Weeks JA.** Mediastinal dissection and reconstruction for recurrent Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Head Neck.* 1994 Jan-Feb;16 (1):64-71.
158. **McHenry CR, Sandoval BA.** Management of follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am* 1998 Oct; 7(4): 893-910.
159. **Bononi M, De Cesare A, Cangemi V, Fiori E, Galati G, Giovagnoli MR, Izzo L, Cimitan A, Meucci M, Cavallaro A.** Hurthle cell tumors of the thyroid gland. Personal experience and review of literature. *Anticancer Res.* 2002 Nov-Dec;22 (6B):3579-82
160. **Mazzaferrri EL, Robyn J.** Postsurgical management of differentiated thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996 Aug; 29 (4):637-62.
161. **Yen TC, Lin HD, Lee CH, Chang SL, Yeh SH.** The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. *Eur J Nucl Med.* 1994 Sep; 21 (9):980-3.
162. **Songun I, Kievit J, van de Velde CJ.** Complications of thyroid surgery. In: Clark OH, Duh QY. (eds): *Textbook of Endocrine Surgery*, Philadelphia: WB Saunders, 1997: 167-173.
163. **Bomanji JB, Gacinovic S, Gaze MN, Costa DC, Ell PJ.** Recurrent follicular carcinoma-oxyphilic cell type (Hurthle cell carcinoma) of the thyroid, imaging with iodine-131 and technetium-99m tetrofosmin before and after radiotherapy. *Br J Radiol.* 1998 Jan; 71 (841):87-9.
164. **Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ, Schmidt D, Larisch R, Mottaghy FM, Boemer AR, Herzog H, Vosberg H, Muller-Gartner HW.** Implication of 2-18fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hurthle cell thyroid cancer. *Thyroid.* 2002 Feb;12(2):155-61.
165. **Blount CL, Dworkin HJ.** F-18 FDG uptake by recurrent Hurthle cell carcinoma of the thyroid using high-energy planar scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 1996 Nov;21 (11):831-3.
166. **Zlock DW, Greenspan FS, Clark OH, Higgins CB.** Octreotide therapy in advanced thyroid cancer. *Thyroid.* 1994 Winter;4 (4):427-31.
167. **Sobrinho-Simões M, Sambade MC, Gonçalves V.** Latent thyroid carcinoma at autopsy. *Cancer.* 1979; 43: 1702.
168. **Harach HR, Franssila KO, Wasenius V-M.** Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer.* 1985; 56: 531.

* Citados nas referências 24, 26, 36 e 49.